

Lékařská fakulta University Palackého v Olomouci
Gynekologicko - porodnická klinika

**Možnosti včasné diagnózy karcinomu
endometria**

MUDr. Dana Ondrová

Disertační práce

Vědní obor: Gynekologie a porodnictví

Olomouc 2008

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Gynekologicko - porodnická klinika

**Možnosti včasné diagnózy karcinomu
endometria**

Uchazeč: MUDr. Dana Ondrová

Školitel: Prof. MUDr. Milan Kudela , CSc.

Olomouc 2008

Poděkování

Děkuji svému školiteli a přednostovi profesoru **MUDr. Milanu Kudelovi, CSc.** za pomoc, cenné rady a metodické vedení během mého postgraduálního studia a za umožnění výzkumné práce na klinice.

Děkuji svým spolupracovníkům a kolegům z gynekologicko-porodnické kliniky, zvláště **MUDr. Petru Dzinčukovi, Ph.D., Doc. MUDr. Marku Lubuškému Ph.D., MUDr. Libuši Kotršové, MUDr. Lucii Michnové** za pomoc při sběru dat a za podporu při zpracovávání dizertační práce.

Dále bych chtěla poděkovat **RNDr. Mileně Krškové** z Centra výpočetní techniky UP Olomouc za pomoc při statistickém zpracovávání a hodnocení výsledků sledovaného souboru.

Čestné prohlášení :

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracovala samostatně podle pokynů svého školitele a že jsem v ní uvedla veškerou literaturu a zdroje, z nichž jsem čerpala při zpracování tématu.

MUDr. Dana Ondrová

V Olomouci 20.6.2008

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	6
KLÍČOVÁ SLOVA	6
CÍL PRÁCE	7
1. ÚVOD	8
2.SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY	10
2.1. KARCINOM ENDOMETRIA	10
2.1.1. ETIOLOGIE - KONCEPT DVOU TYPŮ ENDOMETRIÁLNÍHO KARCINOMU	10
2.1.2 KARCINOM ENDOMETRIA TYP I	10
2.1.3 KARCINOM ENDOMETRIA TYP II.....	12
2.1.4 RIZIKOVÉ FAKTORY	13
2.1.5 PROTEKTIVNÍ FAKTORY	14
2.1.6 HISTOPATOLOGIE	15
2.1.7 PROGNOTICKÉ FAKTORY	18
2.1.8 SYMPTOMATOLOGIE	22
2.1.9 DIAGNOSTIKA A STAGING	22
2.1.10 LÉČBA.....	26
3. VLASTNÍ EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE.....	28
3.1 CÍL PRÁCE.....	28
3.2 SOUBOR PACIENTEK A METODIKA	28
4. VÝSLEDKY	30
4.1.1 SLEDOVANÉ RIZIKOVÉ FAKTORY	30
4.1.2 VĚK ASYMPTOMATICKÝCH A SYMPTOMATICKÝCH PACIENTEK.....	30
4.1.3 HLAVNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY (HN, DM, OBEZITA, NULIPARITA, STERILITA)	32
4.1.4 UZ NÁLEZY NA ENDOMETRIU	38
4.1.5 FIGO KLASIFIKACE	40
4.1.6 KLINICKÉ STADIUM FIGO Ia-Ic	43
4.1.7 HISTOPATOLOGICKÉ NÁLEZY	45
4.1.8 GRADING	48
4.1.9 HYSTEROSKOPICKÉ NÁLEZY	51
4.1.10 DOBA OD VZNIKU PŘÍZNAKŮ DO STANOVENÍ DIAGNÓZY	55
5. DISKUSE.....	56
6. ZÁVĚR	58
7. SOUHRN	59
8. SUMMARY.....	62
9. PŘEHLED PŘEDNÁŠEK A PUBLIKACÍ K ŘEŠENÉ PROBLEMATICE	65
10. PŘEHLED LITERATURY	66

Seznam použitých zkratek

BMI	Body mass index
CE	Carcinoma endometrii
CT	Computerová tomografie
DP	Douglasův prostor
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
HNPCC	Hereditary non-polyposis colon cancer
HRT	Hormonální substituční terapie
HSK	Hysteroskopie
ISGP	International Society of Gynecological Pathology
JAMA	Journal of the American Medical Association
KE	Karcinom endometria
LOH	Loss of heterozygosity
MSI	Microsatellite instability
PCO	Syndrom polycystických ovaríí
PTEN	Phosphatase and tensin homolog gen
WHO	World Health Organisation

Klíčová slova

Endometriální karcinom, včasná diagnóza, prognostické faktory, rizikové faktory

Cíl práce

Rozbor faktorů vedoucích k včasné diagnóze karcinomu endometria. Srovnání nemocných v bezpříznakovém – asymptomatickém stadiu onemocnění s nemocnými symptomatickými. Přínos včasné diagnostiky u asymptomatických pacientek ke zlepšení prognózy tohoto závažného onemocnění.

1. Úvod

Karcinom endometria (KE) je v současné době po karcinomu mammy druhým nejčastějším maligním nádorem u žen. V České republice, stejně jako v ostatních ekonomicky rozvinutých zemích jeho incidence navíc stále stoupá. Příčiny jsou multifaktoriální, proto lze v určitém slova smyslu hovořit o KE jako o nemoci civilizační (7,19). K tomuto tvrzení nás opravňují statistické údaje. Celosvětově nejvyšší incidence je v bílé populaci v průmyslově rozvinutých zemích. Je to zřejmě důsledkem dietetických faktorů, částečně vlivem životního prostředí a životního stylu. Odhaduje se, že každým rokem onemocní celosvětově tímto onemocněním asi 170 000 žen. V České republice je to ročně více než 1600. Incidence, tedy počet onemocnění na 100 000 žen, přesáhl u nás již číslo 33. Na druhé straně mortalita je v porovnání s incidencí relativně nízká, dlouhodobě se udržuje na hladině 7 na 100 000 žen. V absolutních číslech to znamená, že s touto diagnózou ročně umírá v ČR přibližně 350-380 žen.

Endometriální karcinom je onemocnění, které postihuje převážně postmenopauzální a premenopauzální ženy. Nejvyšší incidence je v 6.a 7. deceniu (35). Jen 5% postižených žen je ve věku pod 40 let. Hereditární vliv na vznik onemocnění se předpokládá u 10% nemocných a je dán obdobnými faktory jako u nepolypózního kolorektálního karcinomu. Rizikové faktory KE jsou dobře známy a jsou ověřeny na řadě studií. Mezi nejdůležitější patří kromě věku také obezita, hypertenze, diabetes mellitus, relativní hyperestrismus vázaný často na nuliparitu, sterilitu, syndrom polycystických ovarií nebo exogenní přívod estrogenů. Z novějších faktorů se uvádí i podávání některých psychofarmak, což se může odrazit v endokrinních změnách.

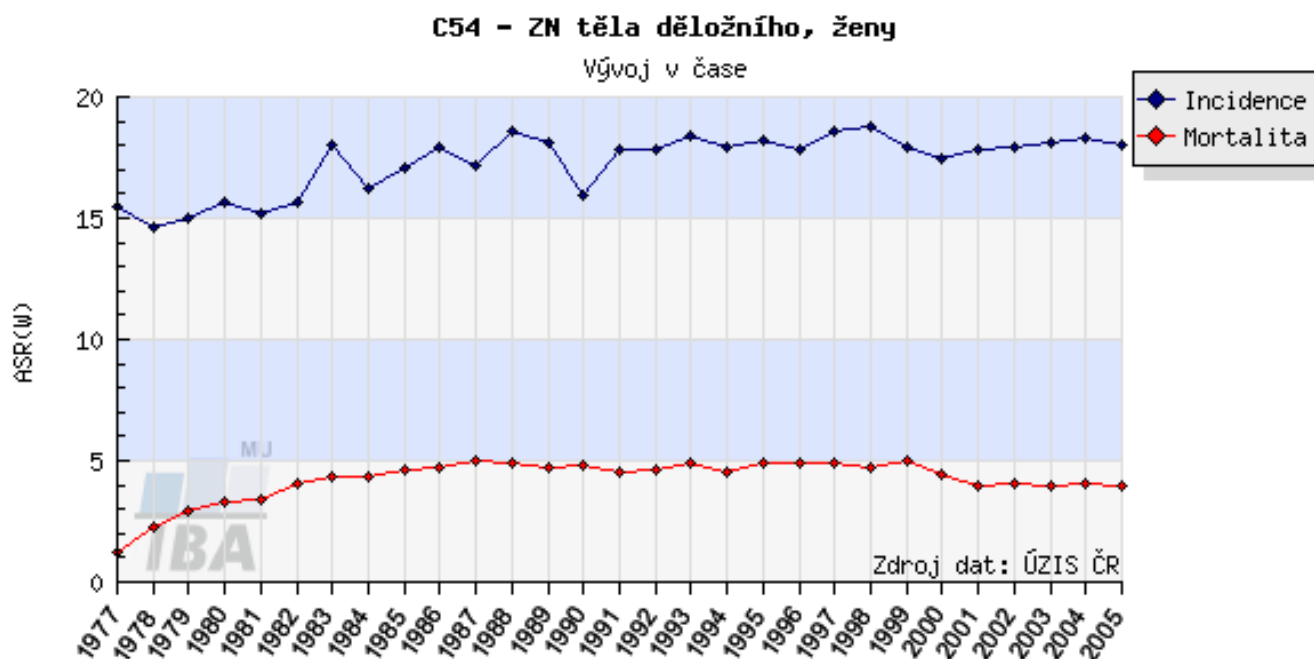
Prognóza onemocnění při adekvátní terapii závisí zejména na stagingu, gradingu a histopatologickém typu nádoru, ale spolupůsobí zde i řada dalších prognostických faktorů. Podobně jako při léčbě jiných maligních nádorů, je rozhodující pro výsledek léčby klinický rozsah onemocnění při zahájení terapie.

Anamnestický údaj nemocné o nepravidelném krvácení je nejčastějším impulzem vedoucím k zahájení diagnostického procesu s konečným výsledkem stanovení diagnózy KE.

V současné době je řada onemocnění KE diagnostikována i bez údajů o nepravidelném krvácení. Je to hlavně zásluhou zvyšujícího se počtu vaginálních ultrazvukových vyšetření, které jsou součástí preventivních gynekologických prohlídek u žen v postmenopauze. Obecně platí, a to jako u všech maligních onemocnění, že čím dříve je onemocnění diagnostikováno a léčeno, tím je lepší i prognóza.

Dá se tedy předpokládat, že pacientky bez symptomů onemocnění, při včasné zachytu by měly mít lepší prognózu než pacientky symptomatické.

Pracovní hypotézou je proto logická úvaha o přepokládaném nižším klinickém stupni onemocnění při zachytu diagnózy u asymptomatických nemocných ve srovnání s pacientkami symptomatickými, což by se mělo následně promítnout i do lepší prognózy u této skupiny nemocných.



2. Současný stav problematiky

2.1. Karcinom endometria

2.1.1. Etiologie - koncept dvou typů endometriálního karcinomu

Etiologie karcinomu endometria není dosud zcela objasněna. Přibližně u 10% případů se předpokládají dědiční vlivy, především autosomálně dominantně dědičný syndrom nepolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC) syndrom Luncch II. Riziko vývoje karcinomu endometria u těchto žen je asi 10x vyšší než u ostatních žen. V rodinách, ve kterých se tento syndrom vyskytl, se karcinom objevuje v mladším věku, než v běžné populaci (32).

V roce 1983 Bokhman navrhl rozdělit karcinom endometria z etiopatogenetického hlediska do dvou typů - **Typ I** a **Typ II** (8) a další autoři tuto teorii svými pracemi potvrdili (10, 36).

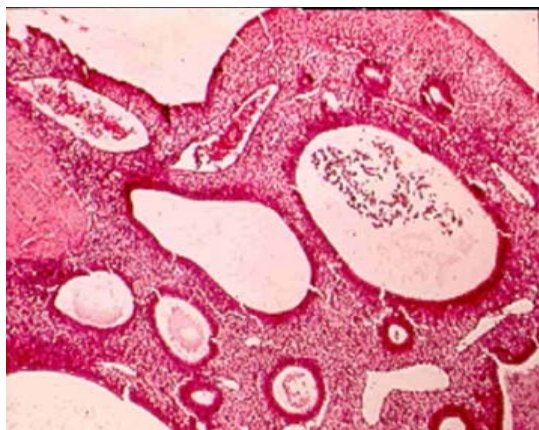
2.1.2 Karcinom endometria Typ I

Typ I – karcinom vzniklý vlivem dlouhodobé stimulace endometria zvýšenou hladinou estrogenů (endogenních nebo exogenních). Relativní hyperestrismus při nedostatku gestagenu – (infertilita, PCO syndrom) nebo absolutní hyperestrismus vede ke vzniku **hyperplazie endometria**. Současná klasifikace WHO rozlišuje tři typy hyperplazií – **jednoduchá, komplexní a atypická**. Všechny jsou makroskopicky charakterizovány zvýšenou tloušťkou endometria. Každá subjednotka endometriální hyperplazie má svou klinicko patologickou charakteristiku. **Jednoduchá – simplexní** je velmi častá u premenopauzálních žen s anovulačními cykly, prakticky s malou tendencí progresu v karcinom. **Komplexní hyperplazie** postihuje ženy většinou v období premenopauzy a postmenopauzy. Možnost transformace v karcinom u tohoto typu hyperplazie není exaktně známá. Variační šíře je poměrně veliká, nicméně se uvažuje, že neléčená komplexní hyperplazie může přecházet v karcinom od 3 do 27%. **Atypická hyperplazie** se také častěji vyskytuje ve vyšší věkové kategorii než hyperplazie simplexní a její pravděpodobnost na progresi v karcinom je vyšší. Udává se, že neléčená atypická hyperplazie může přecházet v karcinom v 29 až v 82 % (38). Takto vzniklý karcinom je obvykle dobře diferencovaný, endometrioidního typu, má menší

invazivitu do myometria, pomalejší progresi a později metastazuje. Je diagnostikován obvykle v časných stadiích a proto má při adekvátní léčbě relativně dobrou prognózu (6). Dlouhodobá exogenní substituce estrogenu (při hormonální substituční terapii) bez příslušné gestagenní opozice významně zvyšuje riziko vzniku atypické hyperplazie a karcinomu endometria (16). Také léčba nádorů prsu tamoxifenem, který se v těle metabolizuje na estrogeně působící látky, vede k proliferaci endometria s následným vznikem polypů, hyperplazie až karcinomu endometria (53).

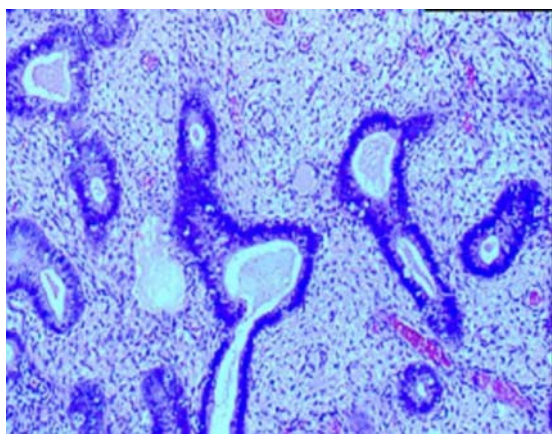
Simplexní hyperplazie

Simplexní hyperplazie představuje v histologickém obraze zvýšení počtu a velikosti proliferujících žlázek.



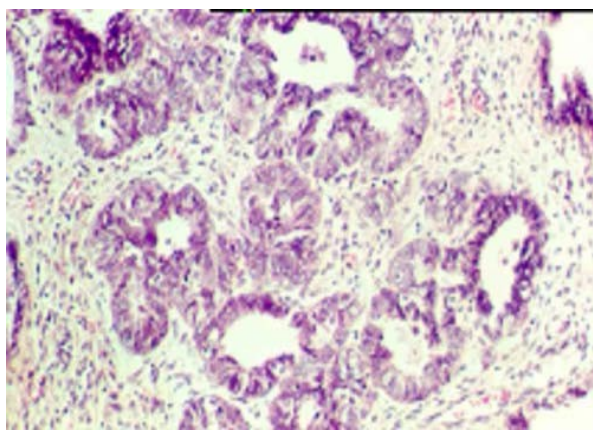
Komplexní hyperplazie

Komplexní hyperplazie je v histologickém obraze představována pouze abnormální architekturou žlázek.



Atypická hyperplazie

Atypická hyperplazie se v histologickém obraze vyznačuje buněčnými abnormitami i abnormální architekturou žlázek.



2.1.3 Karcinom endometria Typ II

Typ II – karcinom endometria vznikající bez vlivu estrogenů, bez zjevného kauzálního činitele. Objevuje se na inaktivním nebo atrofickém endometriu. Bývá méně diferencovaný a je často nepříznivého histologického subtypu (serózní papilární, clear cell). Má hlubší invazi do myometria a je diagnostikován později než karcinom I. typu. Karcinom II. typu dříve vytváří metastázy a má horší prognózu (10). Není spojen s výskytem hyperplazie endometria. V případě serózního karcinomu se uvádí jako prekursor endometriální intraepiteliální karcinom. Tento typ je ve více než v 90 % diagnostikován na atrofickém endometriu spolu nálezem serózního karcinomu, kdy povrch žlázového epitelu je nahrazen jednou nebo více vrstvami proliferujících obrovských buněk s jadernými atypiami (1).

Použitím molekulárně genetických metod se zjistilo, že genetické alterace, ke kterým dochází při vývoji karcinomu typu I se liší od změn u karcinomu typu II. U tohoto typu karcinomu

byly ve více než 80% zjištěny mutace p53 (48) a ztráta heterozygocity (LOH) na několika chromozomech a jen příležitostně vykazují mikrosatelitní instabilitu (MSI). Oproti tomu karcinom typu I, často vykazuje MSI (20-30%) a mutaci PTEN (30-50%), ale jen zřídka mutaci p53 (39).

Dualistický model karcinomu endometria se dá použít pro většinu těchto nádorů. Bylo prokázáno, že některé neendometrioidní karcinomy (typ II) se mohou vyvinout z preexistujících endometrioidních karcinomů (typ I), jako výsledek nádorové progresse. V těchto případech mohou mít výsledné tumory shodné patologické i molekulární rysy nádorů typu I i II (39).

2.1.4 Rizikové faktory

Mezi **rizikové faktory** vzniku karcinomu endometria patří:

- **věk** – s prodloužením délky života žen roste pravděpodobnost vzniku karcinomu endometria, který se vyskytuje převážně v 6. a 7. deceniu.
- **obezita** – v tukové tkáni dochází ke konverzi androstendionu na estron, který se dále může konvertovat na biologicky aktivnější estradiol. Nadváha proto způsobuje endogenní hyperestrismus. Obezita také snižuje kapacitu transportních globulinů, což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace volných hormonů (17).
- **diabetes mellitus (DM)** – porucha metabolismu cukrů se vyskytuje až u 40% pacientek s karcinomem endometria. Převážně jde o DM II. typu, který souvisí s hyperinzulinémií. Trvale zvýšená hladina inzulínu má přímý vliv na mitotické děje v endometriu působením zvýšené bioaktivity inzulínových růstových faktorů.
- **vyšší příjem živočišných tuků** – nevyvážená skladby potravy společně s nízkou pohybovou aktivitou podporují vzniku DM a tím současně ovlivňují vznik KE.

- **ovariální dysfunkce** – porucha produkce progesteronu, se projevuje luteální insuficiencí, anovulačními cykly a sterilitou. Vzniká relativní hyperestrismus, kdy je endometrium vystaveno účinkům estrogenů bez gestagenní opozice.
- **pozdní menopauza** - u žen s nástupem menopauzy po 52. roce riziko vzniku karcinomu endometria asi 2.5 krát vyšší ve srovnání s ženami s menopauzou před 49. rokem. U žen s pozdním nástupem menopauzy trvá obvykle déle období hormonální nerovnováhy s převahou estrogenů.
- **hormonálně aktivní nádor vaječníku** – do této skupiny patří tumory z buněk granulózy, kde je 2x vyšší riziko vzniku karcinomu endometria. U primipar je 3x vyšší riziko na rozdíl od žen s pěti dětmi.
- **hypertenze** – je další často uváděný rizikový faktor, obvykle v kombinaci s obezitou a DM. Hypertenze je však spíše průvodním jevem obezity, bez vlastního vlivu na vznik karcinomu endometria (4).
- **dlouhodobé podávání psychofarmak** - může způsobovat endokrinní změny jako hyperprolaktinemii, narůstající inzulinovou resistenci, amenoreu a obezitu, tedy faktory, které mohou mít vztah ke vzniku KE (26).
- **imunodeficitní onemocnění a imunosuprese** – poruchy zejména buněčné imunity jsou jako u většiny malignit rizikovým faktorem.

2.1.5 Protektivní faktory

Vedle rizikových faktorů jsou známé i **faktory protektivní** (32).

- **Hormonální antikoncepce** má jednoznačně ochranný vliv na endometrium. Dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce způsobuje inaktivaci epitelu, atrofizaci žlázek a potlačuje sekreční změny na endometriu. Antikoncepce snižuje relativní riziko karcinomu až o 50 %. Dle studie (JAMA 1987) ženy, které užívaly kombinovanou antikoncepci 12 měsíců, měly

riziko karcinomu endometria 0,6 oproti ženám, které ve stejné věkové kategorii antikoncepci neužívaly. Tento ochranný vliv přetrvává nejméně 15 let po vysazení antikoncepce. Užívání antikoncepce déle jako 12 měsíců může zajistit ochranu proti hlavním histologickým subtypům karcinomu endometria (2).

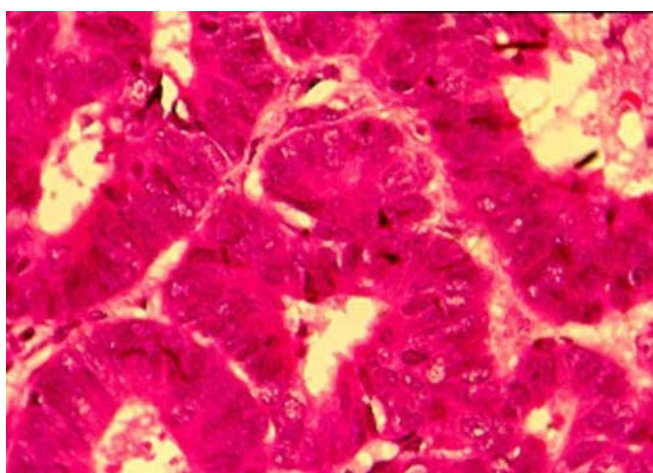
- **Kouření cigaret** působí projektivně na endometrium tím, že redukuje množství volného estrogenu. Zdravotní riziko kouření však převažuje nad uvažovaným benefitem (56).

2.1.6 Histopatologie

Karcinom endometria má několik histopatologických forem, mezi kterými převažuje adenokarcinom a jeho varianty. Pro klasifikaci se používá dělení dle WHO/ISGP (33,9).

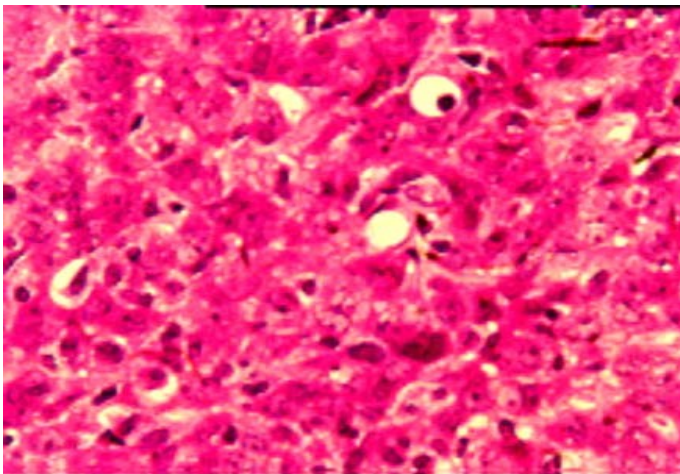
- **adenokarcinom endometrioidní** – skládá se z poměrně vysokých cylindrických buněk, které připomínají buňky proliferací fáze cyklu. Je tvořen jednořadým epitelem s atypemi, kde nacházíme různé počty mitóz. Má tubulární nebo tubulopapilární strukturu. Tento obraz nacházíme až u 65% všech karcinomů endometria, vyskytuje se častěji u karcinomu typu I.

Adenokarcinom endometrioidní – histologický obraz



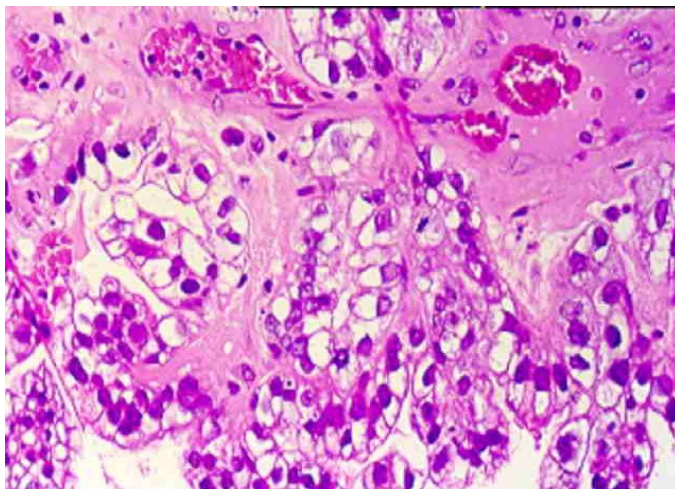
- **adenokarcinom endometrioidní s dlaždicobuněčnou diferenciací** – vyskytuje se až v 15%. Dříve používaná terminologie **adenoakantom** a **adenoskvamozní karcinom** byla opuštěna. Je to varianta nádoru, která je tvořena složkami – dlaždicovou a žlázovou. Předpokládá se, že dlaždicová i žlázová složka mají stejný stupeň diferenciaci. Prognóza nádoru záleží ale v první řadě na diferenciaci žlázové složky.

Adenokarcinom endometrioidní s dlaždicobuněčnou diferenciací - histologický obraz



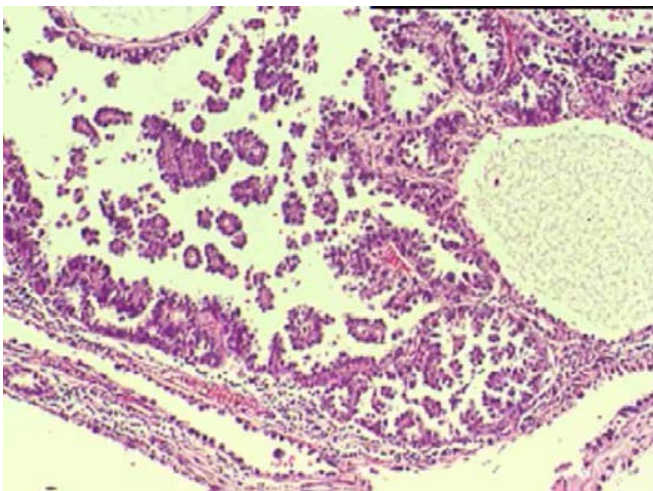
- **karcinom světlobuněčný (Clear – cell carcinom)** - se vyskytuje v 5%, vyznačuje se vyšší agresivitou a horší prognózou, vzniká na atrofickém endometriu a převažuje u karcinomu typ II

Světlobuněčný karcinom – histologický obraz



- **serózní papilární karcinom** - vyskytuje se maximálně v 10 % karcinomů, je vysoce agresivní se špatnou prognózou, typický představitel karcinomu typu II, v jeho patogenezi se neuplatňují estrogény. V době diagnózy velmi často nalézáme hlubokou myometrální invazi, přítomná je angioinvaze a velmi častá je transtubární progresse na peritoneum malé pánve.

Serózní papilární karcinom – histologický obraz



- **Skvamózní karcinom** – je v čisté podobě v těle děložním extrémně vzácný a vzniká nejspíše na podkladě chronického zánětu (pyometra). Nepříznivou prognózou a etiopatogenezi se řadí do skupiny karcinomu typu II.

Zbývající tumory se vyskytují vzácně – karcinom mucinózní, smíšený a nediferencovaný. Nádor se šíří prorůstáním do myometria, přechází z těla do děložního čípku, případně přes vejcovody progreduje na dutiny peritoneální. Metastázy tvoří ve vejcovodech, na peritoneu a omentu. Relativně dlouho je přítomná jen stromální invaze. Prokazatelná invaze do lymfatických a krevních cév nastává později, ale představuje významný negativní prognostický faktor (12).

Metastazování karcinomu endometria

K metastatickému rozsevu dochází především lymfatickými cévami, hematogenní disseminace je poměrně vzácná. Nádorové postižení spádových lymfatických uzlin je v přímé souvislosti se stupněm infiltrace myometria a vyšším stupněm gradingu (61).

Lymfatické prostory v myometriu jsou drénovány do subserózních mizních uzlin a v závislosti na lokalizaci tumoru v dutině děložní se tumorózní buňky mohou šířit do několika lokalit spádových lymfatických uzlin (3,60).

- z oblasti fundu a rohů děložních podél infundibulopelvickeho ligamenta a ovariálních cév do lymfatických uzlin paraaortálních v subrenální oblasti.
- z nižších částí dutiny děložní podél arteria uterina do lymfatických uzlin interních ilických, presakrálních, případně obturatorních. Dále do uzlin ilických externích a společných, odtud potom do paraaortálních uzlin.
- možnost šíření karcinomu endometria podél oblých vazů děložních do uzlin v oblasti tříselného kanálu a dále do uzlin femorálních je spíše v rovině teoretické.

2.1.7 Prognostické faktory

Karcinom endometria má ve stadiu I obvykle dobrou prognózu (9), v pokročilých stadiích je přežívání nízké a srovnatelné s ostatními gynekologickými malignitami. Mnoho studií se zabývá stanovením prognostických faktorů a jejich významností pro určení další strategie léčby. Základním prvkem pro predikci prognózy je zavedení chirurgického stagingu dle klasifikace FIGO (1998), nicméně předoperační klinický staging stále hraje významnou roli (24).

Mezi nejvýznamnější prognostické faktory patří:

- **histologický typ nádoru** - nádor typu I (endometrioidní) má příznivější prognózu ve srovnání s nádorem typu II (serózní, papilární, clear cell, skvamózní), u kterých se udává pětileté přežívání od 30-70% (39).

- **histologický grade** – stanovení biologické zralosti nádoru - podle vzájemného poměru diferencovaných a nediferencovaných struktur se posuzuje stupeň - zralosti - diferenciacie a vyjadřuje se dle WHO/ISGP následovně:

G1 – dobře diferencovaný adenokarcinom, který obsahuje méně než 5% ne skvamózní nemodulární solidní složky.

G2 - středně diferencovaný adenokarcinom, u kterého solidní část může tvořit 6-50%.

G3 – špatně diferencovaný adenokarcinom s více než 50% solidní složky.

Význam gradingu byl prokázán na analýze více jak 600 pacientek s klinickým stadiem I endometriálního karcinomu (Zaino a kol.). Pětileté přežití bylo 94% pro pacientky s G1 tumory, 84% s tumory G2 a 72% pro ženy s tumory s G3 (61).

- **staging klinický a chirurgický** - rozsah onemocnění dle klasifikace FIGO. Rozdíly v pětiletém přežití jsou nejen v jednotlivých stadiích, ale i v podskupinách jednotlivých stadií. Wolfson udává pětileté přežití ve stadiu I 90%, ve stadiu II 83% a 43% ve stadiu III. (58). Z výsledků metaanalýz je známa i mortalita vztažená k substadiu klinického stupně. Pro substadium Ia je uváděná mortalita 1-2%, pro Ib 6-9% a pro Ic 15-30%.

Úmrtnost vztažená na substádia klinického stupně I. - klasifikace FIGO

FIGO stadium	mortalita
Ia	1-2 %
Ib	6-9 %
Ic	15-30 %
Celkem Ia-Ic	10-14 %

- **rozsah infiltrace myometria** – uvádí se, že s hloubkou invaze nádoru do myometria se zvětšuje pravděpodobnost postižení uzlin a to nejen pánevních, ale i paraaortálních. (39). Určit stupeň infiltrace před operací je někdy velmi těžké a až v 25% je zatíženo chybou. To je dáno nerovnou hranicí myometria a endometria, kdy endometrium může zasahovat prstovitě do myometria a dle ultrazvuku je tento obraz hodnocen mylně jako

infiltrace myometria (49). Pětileté přežití udává Wolfson u stadia Ia 94%. Pokud je infiltrace do 1/3 myometria přežívá 91%, při postižení do 2/3 myometria přežije 84% a jen 59% pokud nádor zasáhl do zevní třetiny myometria (61).

- **velikost tumoru** – je v přímé úměrnosti s postižením lymfatických uzlin a přežívání. Při velikosti tumoru do 2 cm pouze 4% pacientek mělo metastázy v lymfatických uzlinách a pětileté přežití bylo 98%. Při velikosti nad 2 cm a více mělo metastázy 15% a 85 % přežívalo pět let. Jestliže nádor vyplňoval celou dutinu děložní, tak 35% pacientek mělo metastázy v uzlinách a doba pětiletého přežívání byla jen 64% (46).
- **šíření nádoru do hrdla děložního** – dle FIGO stagingu znamená již stadium II onemocnění. Nádor se nejčastěji šíří prorůstáním z dutiny děložní per continuitatem, ale také implantací nebo lymfatickými cestami. Tento nálezn lze jednoznačně stanovit až při vyšetření dělohy po hysterektomii. Rovněž při hysteroskopii je možno detekovat šíření do cervixu, ale nelze rozlišit stadium IIa od IIb (13). Ve stadiu IIa se nádor šíří pouze do endocervikálních žlázek a při nízkém gradingu má lepší prognózu než v případě IC G3 (4).
- **lymfangioinvaze** – se objevuje až v pokročilejším stadiu onemocnění a je významným prognostickým znakem. Vyskytuje se častěji u prognosticky nepříznivých typů karcinomu s vyšším stupněm gradingu (12).
- **hysteroskopický nález** – je rovněž významným prognostickým faktorem. Nepříznivým znamením je lokalizace tumoru (zejména u typu II) v oblasti děložních rohů a plošný rozsah nádorového procesu (13).
- **peritoneální cytologie** – při nálezů maligních buněk v peritoneální cytologii, klasifikujeme onemocnění jako IIIa (3). Pozitivní peritoneální cytologie je často spojena s dalšími rizikovými faktory – vyšším gradinem, hlubší infiltrací do myometria, šířením mimo dělohu (23,52). Hysteroskopie jako diagnostický výkon zvyšuje riziko pozitivní peritoneální cytologie jen teoreticky, ale přímý vliv na zhoršení prognózy nemocných nebyl prokázán.

- **pozitivita lymfatických uzlin** – tedy přítomnost metastáz v pánevních nebo paraaortálních uzlinách je klasifikováno jako stadium IIIc (3). Asi 1/3 nemocných má současně při pozitivitě pánevních uzlin pozitivní i uzliny paraaortální. Prognóza onemocnění je v tomto případě horší. Ve GOG (Gynekology Onkology Group) pouze 36% pacientek s pozitivitou paraaortálních uzlin přežilo 5 let, oproti 85%, u kterých byly pozitivní jen uzliny pánevní (31).
- **věk** – mladší ženy s karcinomem endometria mají lepší prognózu než ženy v seni.
- **zvýšení hladiny Ca 125** – pozitivita tohoto tumor markeru se projevuje až v pokročilejších stadiích. Jestliže je pozitivní v době stanovení diagnózy, představuje důležitý marker pro relaps onemocnění (45).
- **stav estrogenových a progesteronových receptorů** - byla zjištěna dobrá korelace mezi pozitivitou těchto receptorů v tumoru a dobrou prognózou (8).
- **DNA ploidita** – aneuploidita nádorových buněk slouží jako indikátor špatné prognózy. Je prokázána korelace s nízkou diferenciací tumoru, hlubokou invazí do myometria a lymfangioinvazí (39).
- **markery buněčné proliferace** – vysoký mitotický index je považován za významnou známku predikce rizika a agresivity karcinomu. Většina endometrioidních karcinomů vykazuje nízký proliferační index, zatímco většina serózních a clear cell karcinomů má proliferační index vysoký a má špatnou prognózu (39).
- **genové alterace** – s rozvojem imunohistochemických metod a molekulární genetiky se objevují další genové alterace, důležité pro vývoj nádoru. Jejich stanovení může mít prognostickou hodnotu pro průběh onemocnění. **B cl-2** je onkogen, který inhibuje programovanou smrt buňky. Vysoké hladiny byly nalezeny u hyperplazie endometria, snížené při adenokarcinomu. Snížení **B cl-2** je spojeno s horší prognózou, zvýšenou invazí do myometria a s vyšší pravděpodobností metastáz v uzlinách. Zmnožení onkogenu **C-erb-B2** se vyskytuje asi u 20-40% endometriálních karcinomů a stejně jako mutace **p 53** je spojena s horší prognózou a výskytem nepříznivých typů

karcinomu (serózní, clear cell) (48). Gen **p TEN** je mutován ve 30-60% karcinomů endometria, téměř vždy jsou tyto nádory **p53** negativní. **P TEN** pozitivní je považováno za signifikantní prognostický indikátor příznivého průběhu pro pacientky, které podstoupí pooperační chemoterapii (39).

2.1.8 Symptomatologie

Nejčastějším klinickým příznakem karcinomu endometria je **krvácení z rodidel**. Intenzita krvácení bývá různá od slabého špinění až po náhle vzniklé silné krvácení. Někdy je příznakem jen hnisavý nebo vodnatý výtok, ale odhaduje se, že 5-10% nádorů v počátečním stadiu může být klinicky němá (32). Platí pravidlo, že každé krvácení v období postmenopauzy musí být vyšetřeno a ověřeno histologicky. Až 90% případů je v době prvních projevů operabilních.

Bolesti břicha, ascites, poruchy pasáže gastrointestinálního traktu, postižení uropoetického traktu, nárůst objemu dělohy jsou spíše pozdními příznaky onemocnění a představují projev pokročilého stadia. Souvisí s diseminací nádoru mimo dělohu.

Nepravidelné krvácení z rodidel, zvláště v postmenopauze může mít i jinou příčinu. Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutno odlišit krvácení při karcinomu cervixu, pochvy, mezenchymálních nádorech myometria a při děložních myomech. Kromě tumorů může být nepravidelné krvácení způsobeno též hyperplazií endometria nebo endometriálním polypem.

2.1.9 Diagnostika a staging

Diagnózu karcinomu endometria je možné stanovit přesně pouze po získání vzorku z dutiny děložní. Klasicky je materiál k histopatologickému vyšetření získán při probatorní kyretáži. Falešně negativní výsledek při tomto „slepém“ postupu je odhadován až na 25% (50).

V posledních letech je proto stále častěji preferován přístup, kdy v diagnostickém algoritmu je kyretáž nahrazena hysteroskopií. U každé pacientky s podezřením na karcinom endometria by

měla být odebrána podrobná anamnéza, provedeno řádné gynekologické vyšetření včetně vaginální monografie. Následuje hysteroskopii s cílenou biopsií.

Hysteroskopie je rozšířenou diagnostickou metodu, která má své výhody i nevýhody. Je metodou umožňující pohled do dutiny děložní. Kontaktní hysteroskopie spočívající v zavedení hysteroskopu do úzké štěrbiny mezi přední a zadní stěnou děložní se v praxi téměř nepoužívá. K rozšíření děložní dutiny, které umožní její vizualizaci, je možno použít plynná nebo kapalná media. Ta jsou do dutiny děložní insuflována pod zvoleným distenčním tlakem. Použití plyných medií má jisté výhody, ale současně i řadu nevýhod, např. tvorbu bublin, které narušují viditelnost v dutině děložní. Proto jsou plynná media (CO₂) používána jen v omezeném rozsahu a v operativní hysteroskopii se nepoužívají vůbec.

Kapalná media jsou výhodnější. Zajišťují dokonalý přehled v dutině děložní a umožňují plastický pohled na děložní reliéf. To platí zejména při operačních zákrocích v děloze, které jsou spojeny s krvácením. Kapalně medium kontinuálně odplavuje krev z poraněného endometria a viditelnost při operaci je zachována. Na druhé straně i kapalná media mají své nevýhody. V případě průchodnosti tub děložních proniká distenční medium z dutiny děložní přímo do dutiny břišní, což může způsobit zánětlivé nebo jiné komplikace. Při použití vyšších insuflačních tlaků (nad 150 torr), nebo při protrahovaných rozsáhlých operačních výkonech dochází též k intravazaci - přímému průniku distenčního media do krevního oběhu. Zdravý organismus je schopen tolerovat relativně velké objemy uniklé tekutiny do krevního oběhu, ale při překročení maximálních limitů může dojít k rozvoji tzv. fluid overload syndromu, s až fatálními následky. Hlavním patofyziologickým mechanismem je vznik hypervolemie s hyponatremií. Aby k této závažné komplikaci nedošlo, jsou vypracovány bezpečnostní pravidla jejichž podkladem je kontinuální měření úniku kapalin do oběhu. Platí též zásada přerušení výkonu po překročení přípustných spotřebovaných objemů distančního media.

U pacientek s karcinomem endometria navíc přichází v úvahu další potenciální riziko, kdy únikem distančního media přes průchodné tuby vzniká teoretická možnost průniku uvolněných maligních buněk do dutiny peritoneální. I když není zcela jednoznačně prokázáno, zda tyto maligní buňky mají schopnost implantace na peritoneu, nelze toto nebezpečí jednoznačně vyloučit. Migrující maligní buňky mohou rovněž být absorbovány do pánevního lymfatického systému a být zdrojem vzdálených uzlinových metastáz. Na druhé

straně je prokázáno, že maligní endometriální buňky se relativně často nacházejí v dutině břišní i bez předchozí diagnostické hysteroskopie, a to i v případě, že se nejedná o onemocnění pokročilé. Ke spontánní migraci maligních buněk dochází i u I. klinického stadia, kde je onemocnění vázáno na stěnu děložní a tumor zatím neprorůstá do svého okolí. Pravděpodobnost pozitivního nálezu maligních buněk v dutině peritoneální stoupá v závislosti na klinickém stupni onemocnění. Dosud není jednoznačně prokázáno, zda „pozitivní“ peritoneální laváž prováděná na počátku terapeutické operace má prognosticky nepříznivý význam. Většina autorů se však přiklání k názoru, že přítomnost maligních buněk v dutině břišní je prognosticky nepříznivá (52).

Z tohoto pohledu by proto pasivní přenos maligních buněk při hysteroskopii - peritoneal seeding, mohl být nepříznivým faktorem, který je vázaný na diagnostický proces. Pozitivní peritoneální laváž také znamená překlasifikování klinického stadia I na IIIA. Zda migraci maligních buněk do peritoneální dutiny u onemocnění vázaného jen na endometrium nebo na vnitřní části myometria způsobila probatorní kyretáž, hysteroskopie nebo jiný mechanismus není dosud jednoznačně prokázáno, ale lze předpokládat všechny uvedené možnosti. Problém exaktního průkazu spočívá v tom, že z etických důvodů není možno pacientku zatížit nejprve laparotomií nebo laparoskopií za účelem odběru peritoneální laváže, pak provést diagnostický výkon – hysteroskopii a po tomto výkonu peritoneální laváž opakovat. Proto práce zabývající se pozitivitou peritoneální laváže k předchozí hysteroskopii mají slabinu ve výše uvedených možnostech spontánní migrace maligních buněk. Práce z olomoucké kliniky však prokázaly, že riziko zhoršení prognózy u pacientek s endometriálním karcinomem v důsledku předchozí diagnostické hysteroskopie jsou spíše teoretického než praktického významu.

I přes výše popsaná negativa, je hysteroskopický nález významným prognostickým faktorem (13). Pomocí hysteroskopie můžeme vizualizovat cervikální kanál a dutinu děložní a rovněž odebrat cílenou biopsii, tedy odebrat vzorek z nejsuspektnějšího místa. Možnost falešné negativní diagnózy u klasické kyretáže na rozdíl od hysteroskopie s cílenou biopsií se pohybuje mezi 10-30% (54,15,51).

V rámci diagnostické hysteroskopie můžeme rozlišit I a II typ endometriálního karcinomu. Při správně provedené hysteroskopii je nutné vyšetření i dutiny hrdla děložního, při čemž můžeme rozlišit, zda se jedná o primární endocervikální karcinom, či karcinom korporální,

šířící se sekundárně do cervixu. HSK upřesňuje staging a rizikové faktory, které jsou rozhodující pro stanovení optimálního rozsahu následné operace (7,20).

Přes řadu pozitiv, nedokáže HSK posoudit hloubku invaze tumoru do myometria, proto musí být HSK doplněna vaginální sonografií nebo MRI. Pro validitu konečné diagnózy je nutné vždy doplnit HSK cílenou biopsií endometria (25,6).

Po potvrzení diagnózy histopatologickým vyšetřením včetně určení gradingu, je nutné ozřejmit rozsah onemocnění - stanovit staging. Dle doporučení FIGO se karcinom endometria stáží chirurgicky (3,4). Chirurgický staging je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů a představuje nejdůležitější moment pro určení další strategie léčby. Klinický staging se provádí před operací a hraje důležitou roli ve stanovení rozsahu operační léčby a zhruba v 80 – 85 % se shoduje s chirurgickým .

Rozsah nádorového postižení lze dle FIGO (1988) rozdělit do 4 stadií (42):

Stadium I - nádor je omezen na tělo děložní

Ia - nádor je omezen na endometrium

Ib - invaze do poloviny myometria

Ic - invaze přes polovinu myometria

Stadium II - nádor prorůstá do čípku děložního

IIa - šíření pouze do endocervikálních žlázek

IIb - šíření do cervikálního stromatu

Stadium III - nádor prorůstá do pochvy nebo na adnexa nebo tvoří metastázy v regionálních uzlinách

IIIa - nádor prorůstá na serózu nebo na adnexa nebo je pozitivní peritoneální cytologie

IIIb - nádor se šíří do pochvy

IIIc - metastázy v regionálních uzlinách

Stadium IV - nádor prorůstá na sliznici močového měchýře, střeva (IVa) nebo tvoří vzdálené metastázy (IVb)

2.1.10 Léčba

Vyhlídky na trvalé vyléčení karcinomu endometria jsou relativně dobré, ale jsou limitovány včasným stanovením diagnózy a adekvátní léčbou. **Chirurgická léčba** je základem terapie u všech operabilních pacientek. Optimální chirurgický přístup závisí na zhodnocení prognostických faktorů a na celkovém stavu pacientky. Ke standardům chirurgické léčby patří dolní střední laparotomie, výplach peritoneální dutiny, aspekce celé dutiny břišní včetně palpce jater a lymfatických uzlin podél velkých cév. V případě suspektního nálezu se odebírá biopsie z těchto míst. Základem operačního výkonu u stadia I je extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexetomií. U nepříznivých nálezů – stage Ic, G2, G3 se připojuje lymfadenektomie pánevních případně paraaortálních uzlin. Přetrvává nejednotnost v názoru na rozsah lymfadenektomie. Jako dostatečné se hodnotí počet minimálně 10 uzlin pro stanovení chirurgického stagingu (3).

Při podezření na postižení cervikálního stromatu (stadium II B) se doporučuje provést radikální hysterektomii s resekci parametrií, případně i horní části pochvy (38). Vzhledem k časté obezitě pacientek a jejich polymorbiditě je tento rozsah výkonu možný jen u limitovaného počtu nemocných. Díky rozvoji laparoskopické operativy, je rovnocennou alternativou laparovaginální přístup. Laparoskopicky se provádí laváž dutiny peritoneální, její explorace, lymfadenektomie pánevní eventuálně paraaortální a adnexektomie. Operace je dokončena laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií.

Radioterapie, jako léčba první volby je indikovaná pro pacientky, které nejsou schopné podstoupit operaci nebo jako paliativní terapie pacientek ve IV. klinickém stádiu. V rámci radioterapie se provádí kombinace intrakavitální brachyterapie s externím ozářením pánve. Léčebné výsledky jsou srovnatelné s operační léčbou, ale u radioterapie je velký výskyt vedlejších nežádoucích účinků, které souvisí s touto léčbou. Adjuvantní aktinoterapie je vyhrazena spíše pro pacientky s vysokým rizikem rekurence onemocnění (Ic, G3) a pro pacientky vyššího stadia. Aktinoterapie nezlepší přežití, ale sníží riziko rekurence onemocnění (43).

Hormonální terapie a chemoterapie jsou indikovány jako adjuvantní léčba u pokročilých stadií nebo u pacientek neschopných podstoupit primární operační léčbu (18). Tento způsob léčby není metodou volby pro karcinom endometria. Jen u mladých pacientek s přáním zachovat fertilitu ve stadiu onemocnění Ia a současně při příznivých prognostických faktorech, je možná konzervativní léčba vysokými dávkami gestagenů (40).

3. Vlastní experimentální práce

3.1 Cíl práce

Cílem mé práce je rozbor faktorů umožňujících včasnou diagnózu karcinomu endometria u nemocných v bezpříznakovém - asymptomatickém stadiu onemocnění. Dále pak jsem se zabývala vztahem včasné diagnózy a prognózy onemocnění u asymptomatických pacientek s karcinomem endometria.

3.2 Soubor pacientek a metodika

V naší práci analyzujeme soubor 175 nemocných s diagnózou KE, které byly hospitalizovány na naší klinice za posledních 7 let. Soubor jsme rozdělili na 2 skupiny. První tvoří pacientky asymptomatické, které byly odeslány na naši kliniku jen pro suspektní ultrazvukový nález na endometriu, druhou pacientky symptomatické s nepravidelným krvácením z dělohy. V obou skupinách jsme sledovali rizikové a prognostické faktory mající vztah ke KE, zejména věk pacientek, nález při ultrazvuku, hysteroskopii, histopatologický typ karcinomu, FIGO klasifikaci, grading a délku doby od prvních příznaků do stanovení diagnózy u symptomatických nemocných.

Pro statistické výpočty byl použitý program SPSS, verze 12.0.

Výsledky srovnávaných parametrů obou skupin jsme statisticky vyhodnotili použitím χ^2 testu. V případě, kdy nebyly splněny předpoklady použití tohoto testu, byl (pro kontingenční tabulku 2 x 2 použitý Fisherův test, který je součástí stejné procedury systému SPSS. U rizikových faktorů byl rovněž spočítáný OR (odds ratio).

Poslední sloupec v tabulkách obsahuje hodnoty pravděpodobnosti (významnosti), které byly získané při použití χ^2 testu (případně Fischerova testu).

Pro všechny výpočty byla volena obvyklá pětiprocentní hladina významnosti, tj. platí, že pro $p > 0,05$, nepovažujeme rozdíl mezi skupinami za statisticky významným, statisticky významné jsou rozdíly pro $p \leq 0.05$ (v tabulkách jsou označeny červeně).

4. Výsledky

4.1.1 Sledované rizikové faktory

Sledovanými rizikovými faktory v naší práci byly:

- Věk
- Obezita
- Hypertenze
- Diabetes melitus
- Nuliparita
- Léčená Sterilita

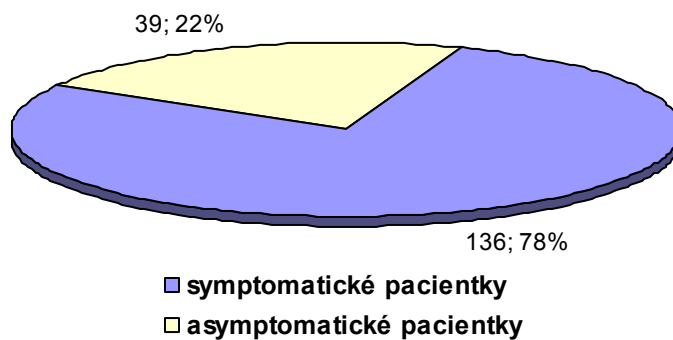
4.1.2 Věk asymptomatických a symptomatických pacientek

Tabulka č. 1.

Rozdělení souboru podle věku na symptomatické a asymptomatické nemocné

	No	%
Pacientky s Ca endometria	175	100,0
Symtomatické	136	77,7
Asymptomatické	39	22,3

Graf č. 1



Tabulka č.1 udává rozdělení souboru na symptomatické a asymptomatické nemocné. Více než 1/5 všech nemocných byly pacientky asymptomatické.

Průměrný věk u symptomatických nemocných byl 65 let (35- 89), u asymptomatických 66 let (42 – 87) a výrazně se nelišil.

Tabulka č. 1a

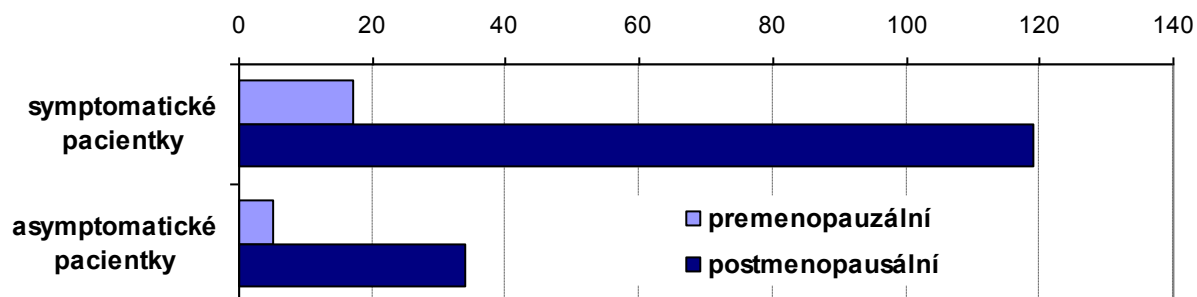
Rozdělení souboru na **symptomatické** nemocné **premenopauzální a postmenopauzální** a skupinu **asymptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Symptomatické pacientky				Asymptomatické pacientky			
premenopauzální		postmenopauzální		premenopauzální		postmenopausální	
No	%	No	%	No	%	No	%
17	9.7	119	68	5	2.9	34	19.4

Tabulka č. 1a ukazuje zastoupení premenopauzálních a postmenopauzálních žen ve sledovaných skupinách. U symptomatických pacientek bylo procentuálně vyšší zastoupení premenopauzálních žen, ale rozdíl nemá statistickou významnost.

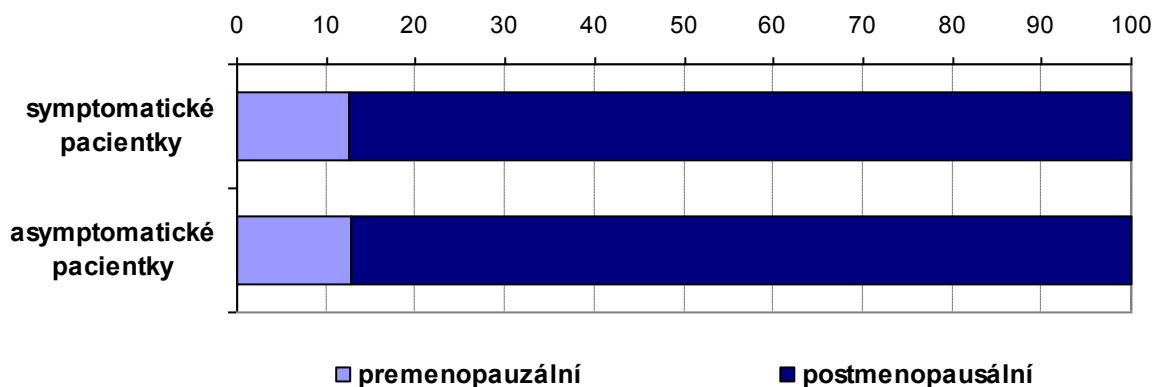
Graf č. 1a

Zastoupení premenopauzálních a postmenopauzálních žen ve sledovaných skupinách (počty)



Graf č. 1b

Procentuální zastoupení:



4.1.3 Hlavní rizikové faktory (HN, DM, obezita, nuliparita, sterilita)

Tabulka č. 2

Rozdělení souboru dle rizikových faktorů

Symptomatické pacientky (136)			asymptomatické pacientky (39)			významnost
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%	<i>p</i>
HN	105	77,2	HN	27	69,2	0,308
DM	47	34,6	DM	10	25,6	0,295
obezita	105	77,2	obezita	29	74,4	0,711
nuliparita	33	24,3	nuliparita	15	38,5	0,080
sterilita	19	14,0	sterilita	5	12,8	0,854

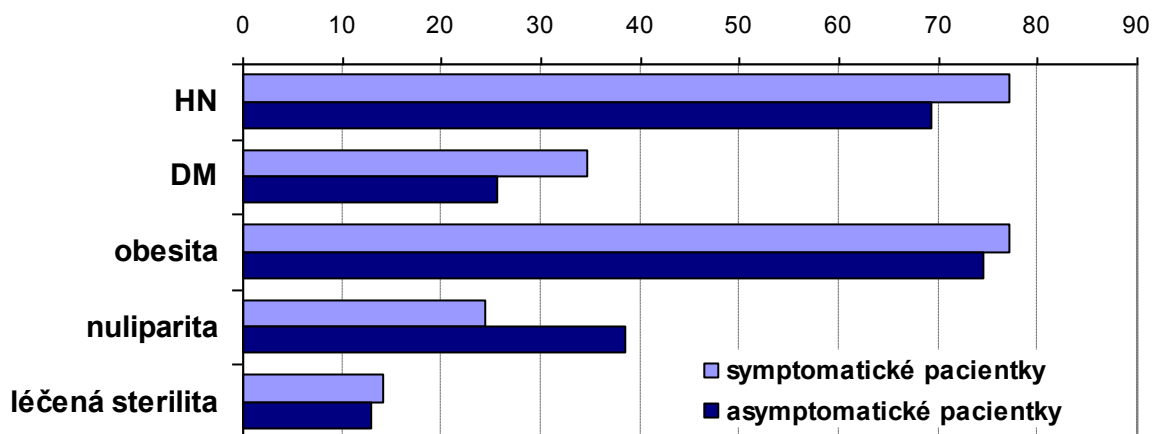
Pozn.

Poslední sloupec v tabulce obsahuje hodnoty pravděpodobnosti (významnosti), které byly získané při použití χ^2 testu (statistický systém SPSS 12.0).

Pro všechny hodnoty platí, že $p > 0,05$, na obvyklé pětiprocentní hladině významnosti tedy není statisticky významný rozdíl mezi sledovanými skupinami.

Graf č. 2

Procentuální zastoupení



Srovnáme – li zastoupení nejvýznamnějších rizikových faktorů mezi oběma sledovanými skupinami – tj . symptomatickými a asymptomatickými nemocnými, pak početnější zastoupení pro HN,DM a obezitu je ve skupině symptomatických nemocných, zatímco pro nuliparitu resp. léčenou sterilitu je poměr obrácený. Rozdíly mezi oběma skupinami vyhodnocené pomocí χ^2 testu však nemají statistickou významnost.

Tabulka č. 2a.

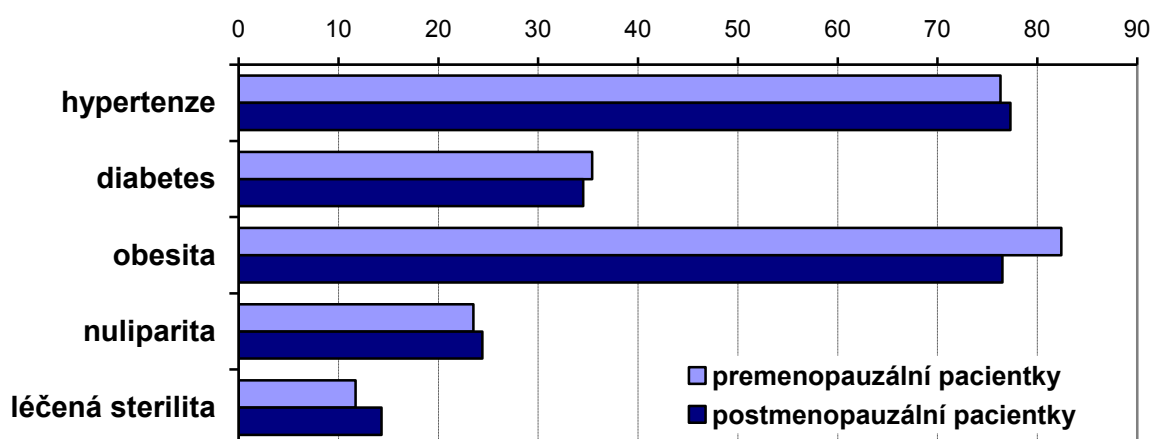
Rozdělení souboru dle zastoupení rizikových faktorů u skupiny **symptomatických** nemocných **premenopauzálních** a **postmenopauzálních**

Symptomatické nemocné (136)						
Premenopauzální (17)			Postmenopauzální (119)			významnost
	No	%		No	%	p
hypertenze	13	76,4	hypertenze	92	77,3	1,000
diabetes	6	35,4	diabetes	41	34,5	0,946
obezita	14	82,4	obezita	91	76,5	0,762
nuliparita	4	23,5	nuliparita	29	24,4	1,000
sterilita	2	11,7	sterilita	17	14,3	1,000

Pro testování rozdílů mezi skupinami byl použitý Fischerův test, který je součástí procedury systému SPSS v.12 (předpoklady použití obvyklého χ^2 testu nejsou splněny). Při žádném porovnávání skupin nebyl zjištěný statisticky významný rozdíl.

Graf č. 2a

Procentuální zastoupení



Tabulka č. 2b

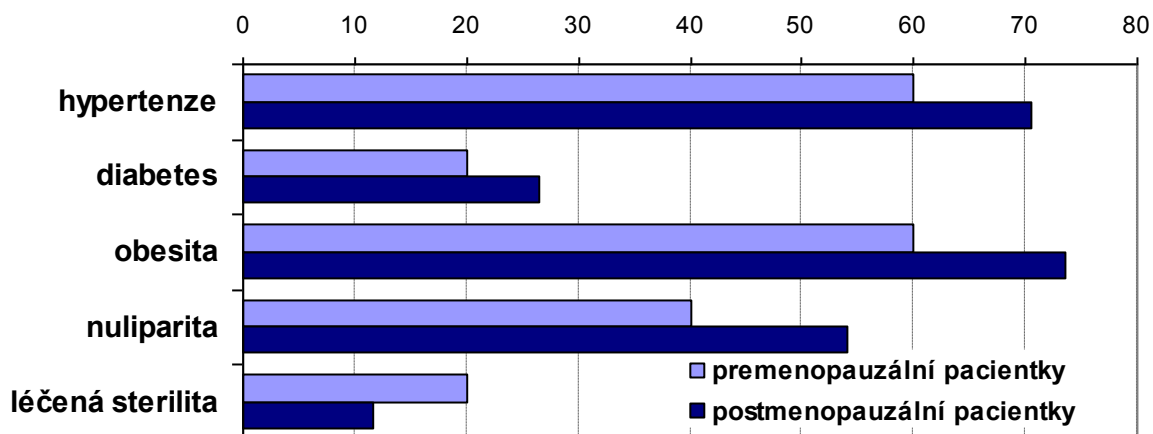
Rozdělení souboru dle zastoupení rizikových faktorů u skupiny **asymptomatických** nemocných premenopauzálních a postmenopauzálních

Asymptomatické nemocné (39)						
Premenopauzální (5)			Postmenopauzální (34)			významnost
	<i>No</i>	%		<i>No</i>		
hypertenze	3	60	hypertenze	24	70,6	0,634
diabetes	1	20	diabetes	9	26,5	1,000
obezita	3	60	obezita	26	76,5	0,587
nuliparita	2	40	nuliparita	13	54,1	1,000
sterilita	1	20	sterilita	4	11,7	0,517

Obdobně jako u skupiny pacientek symptomatických, nebyl (pomocí Fischerova testu) zjištěn žádný významný rozdíl v zastoupením hlavních rizikových faktorů mezi premenopauzálními a postmenopauzálními ženami.

Graf č. 2b

Procentuální zastoupení



Hypertenze je jedním z významných rizikových faktorů. Udává se, že cca 58 % nemocných s karcinomem endometria trpí hypertenzí. V našem souboru ve skupině premenopauzálních symptomatických pacientek trpělo hypertenzí 76,4 % pacientek, ve skupině premenopauzálních asymptomatických to bylo 60,0 %. Ve skupině postmenopauzálních symptomatických pacientek to bylo 77,3 % hypertoniček a ve skupině postmenopauzálních asymptomatických žen trpělo hypertenzí 70,6 %.

Statisticky významný rozdíl (procedura pro posouzení dobré shody pozorovaných a očekávaných četností) mezi námi sledovanými skupinami a udávanou hodnotou v literatuře - 58 % není jen u skupiny asymptomatických premenopauzálních pacientek ($p = 0,685$). Ve všech ostatních skupinách je zastoupení sledovaných pacientek s hypertenzí významně vyšší než 58 % (vždy je $p < 0,001$).

Dalším významným rizikovým faktorem pro vznik karcinomu endometria je **diabetes mellitus**. Vztah mezi DM a KE byl vyhodnocen za použití logistických regresních modelů. Literatura uvádí, že ve srovnání s ženami bez DM, diabetičky měly odds ratio pro KE 1,86 (95% confidence interval 13,7-2,52).

V našem souboru symptomatických nemocných bylo 35,4 % diabetiček v premenopauze a 34,5% diabetiček v postmenopauze. Ve skupině asymptomatických pacientek bylo v premenopauze 20 % žen diabetiček a v postmenopauze 26,5 % žen trpících diabetem.

Statisticky významný rozdíl v zastoupení mezi skupinami premenopauzálních a postmenopauzálních nebyl zjištěn (samostatně pro symptomatické a asymptomatické pacientky).

Jako významný rizikový faktor je považována **obezita**, tedy BMI > 30, pro kterou literatura uvádí odds ratio 5,5, 95% a confidence interval 2,9-10,6.

V našem souboru ve skupině symptomatických pacientek bylo 82,4 % obézních žen v premenopauze a 76.5% obézních v postmenopauze. Ve skupině asymptomatických nemocných bylo v premenopauze 60% obézních a v postmenopauze 76.5 % žen trpících obezitou.

Statisticky významný rozdíl v zastoupení mezi skupinami premenopauzálních a postmenopauzálních obézních nemocných nebyl zjištěn (samostatně pro symptomatické a asymptomatické pacientky).

Dalším rizikovým faktorem spojeným se zvýšenou incidencí karcinomu endometria je **sterilita** resp. léčená sterilita. Pro sterilitu platí v literatuře odds ratio 3,6, 95 % riziko a confidence interval 1,3-9,9.

V našem souboru ve skupině symptomatických pacientek bylo 11,7 % žen léčených pro sterilitu v premenopauze a 14,3 % v postmenopauze. Ve skupině asymptomatických nemocných bylo v premenopauze léčených pro sterilitu 20 % žen a 11,7% obdobných žen v postmenopauze. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v počtu pacientek se sterilitou v anamnéze mezi sledovanými skupinami (χ^2 test).

Nuliparita je dalším uváděným faktorem spojeným se zvýšeným rizikem endometriálního karcinomu. Pro nuliparitu se uvádí OR 2,8, 95% CI 1,1-7,2.

V našem souboru ve skupině symptomatických pacientek bylo 23,5% žen v premenopauze bezdětných. U postmenopauzálních žen bylo 24,4% nulipar.

Ve skupině asymptomatických nemocných bylo ve skupině premenopauzálních 40% bezdětných žen. Ve skupině postmenopauzálních mělo tento údaj v anamnéze 54,1% žen. Nebyly zjištěné žádné rozdíly v počtu pacientek s nuliparitou mezi skupinami pacientek premenopauzálních a postmenopauzálních a mezi skupinami pacientek symptomatických i asymptomatických (χ^2 test).

Vzhledem k tomu, že z našeho sledovaného souboru pacientek jsme měli možnost získat údaje týkající se pouze pacientek s karcinomem endometria zatížených rizikovými faktory a nemáme k dispozici srovnávací skupinu žen nemocných pouze karcinomem endometria (bez zátěže HN, DM, obesity, sterility, nuliparity), nemůžeme srovnávat odds ratio (poměry šancí, relativní riziko) s údaji z literatury. Výpočty, kterými lze dospět k literárním výsledkům, vycházejí ze skutečnosti, že k výpočtu jsou k dispozici také údaje pro ženy bez KE (s rizikovým faktorem nebo bez něj). Tyto údaje bohužel nemáme k dispozici, Pro názornost jsou však i tyto literární hodnoty odds ratio uvedeny v následující tabulce. Hodnoty OR a CI (odds ratio a confidence interval) související s rizikovými faktory udávané v literatuře uvádí **tabulka č. 2c**.

Tabulka č. 2c.

Hodnoty OR i CI související s rizikovými faktory - uváděné v literatuře

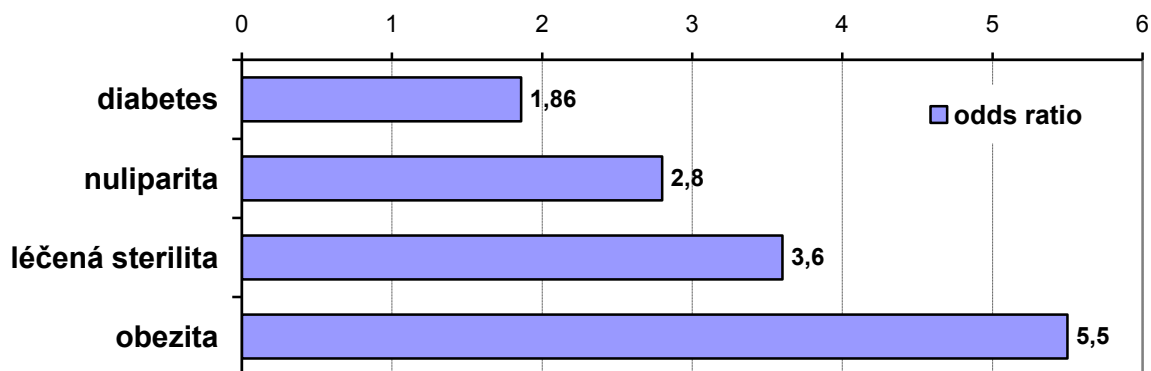
rizikové faktory	Hodnoty uváděné literaturou		
	odds ratio	interval spolehlivosti	
diabetes	1,86	1,37	2,52
nuliparita	2,8	1,1	7,2
léčená sterilita	3,6	1,3	9,9
obezita	5,5	2,9	10,6

Z literatury vyplývá, že nejvýznamnějším rizikovým faktorem je obezita, dále pak neléčená sterilita a nuliparita. Nejmenší uváděná hodnota (nejmenší riziko) je pak u diabetu.

Názornější představu poskytuje graf.

Graf

Hodnoty OR i CI související s rizikovými faktory - uváděné v literatuře



4.1.4 UZ nálezy na endometriu

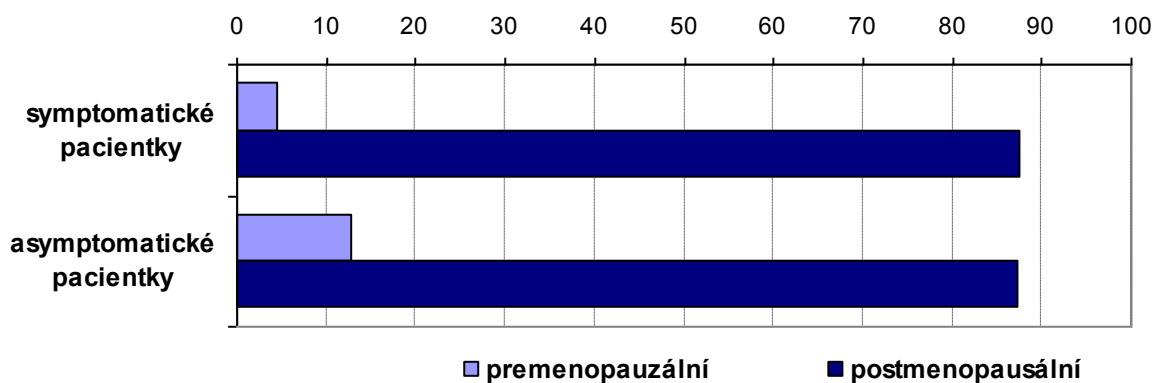
Tabulka č. 3

Suspektní UZ nálezy na endometriu

symptomatické				asymptomatické			
premenopauzální		postmenopauzální		premenopauzální		postmenopauzální	
No	%	No	%	No	%	No	%
6	4,4	119	87,5	5	12,8	34	87,2

Graf č. 3

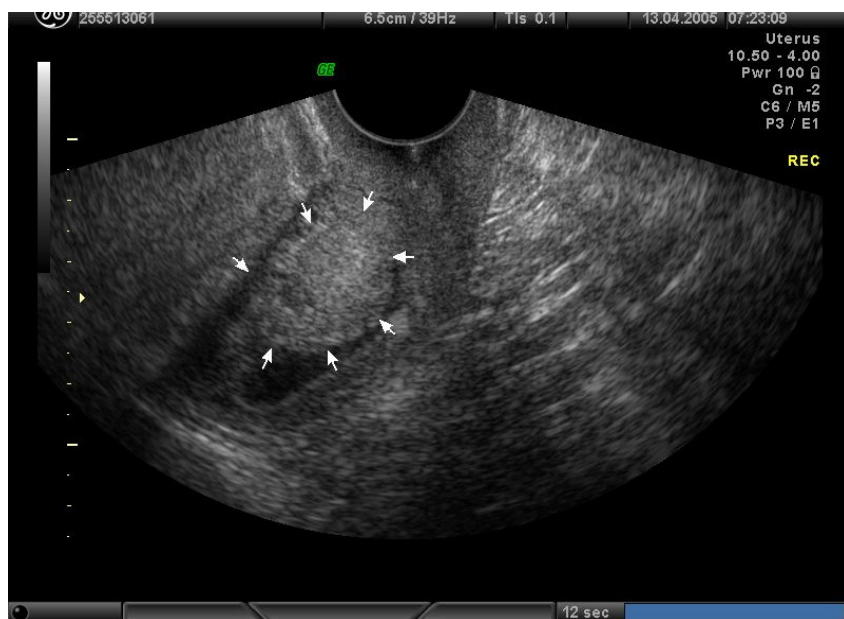
Procentuální zastoupení



Jako suspektní nález na endometriu byla hodnocena u postmenopauzálních pacientek výška endometria více jak 5 mm. U premenopauzálních pacientek pak nález podezřelý z malignity (výška endometria více jak 15 mm, neostré hranice mezi myometriem a endometriem, atypický nález neodpovídající fázi menstruačního cyklu).

U postmenopauzálních asymptomatických pacientek bylo 100 % UZ nálezů suspektních, což je logické, neboť pro tento nález byly nemocné zpravidla odeslány k hospitalizaci. U symptomatických pacientek byly falešně negativní UZ nálezy jen u skupiny žen premenopauzálních - 11 nálezů ze 17, to znamená že 11 premenopauzálních žen náležících k asymptomatické skupině mělo UZ vyšetření endometria negativní.

Suspektní ultrazvukový nález na endometriu u postmenopauzální pacientky



V naší práci ultrazvuková vyšetření byla prováděna na diagnostickém ultrazvukovém přístroji Voluson R 730 Expert pomocí vaginální sondy IC 5-9.

4.1.5 FIGO klasifikace

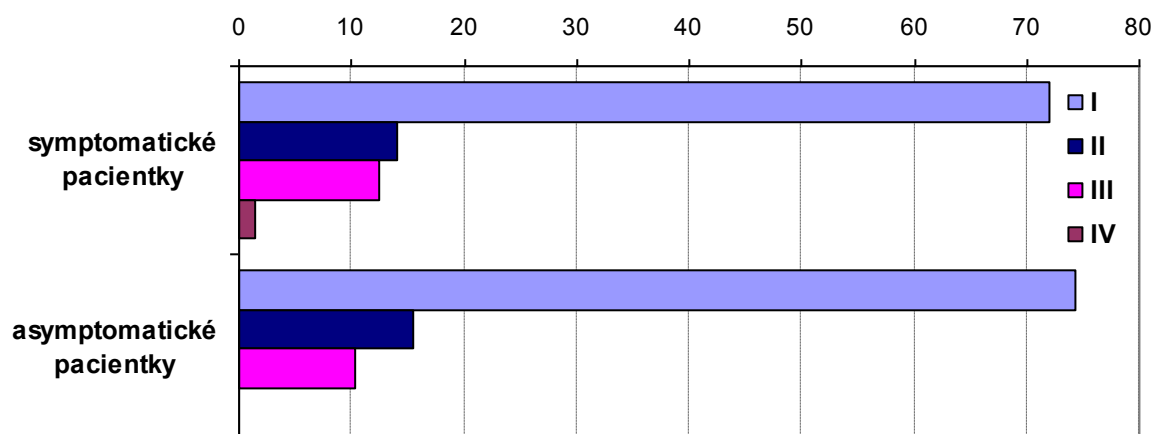
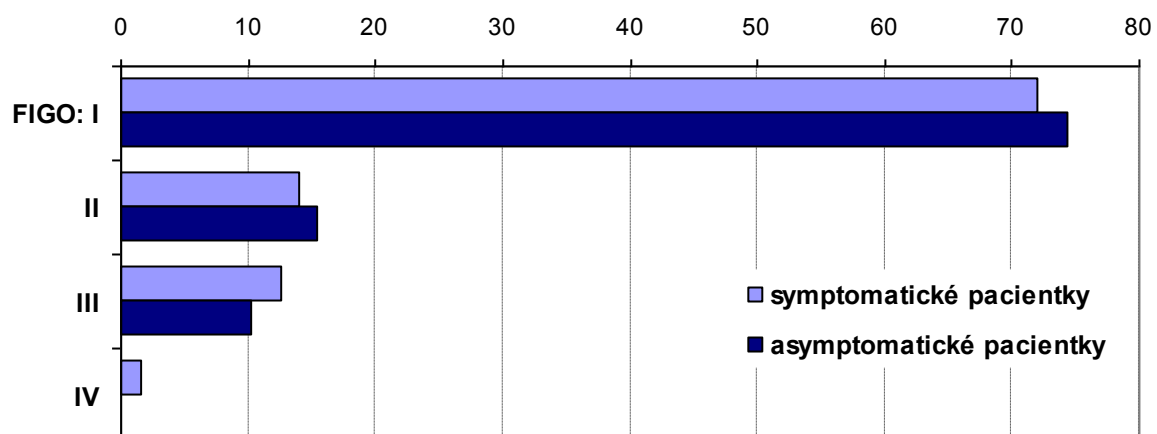
Tabulka č. 4

Rozdělení souboru dle FIGO klasifikace

symptomatické pacientky (136)			asymptomatické pacientky (39)			významnost
FIGO	<i>No</i>	%	FIGO	<i>No</i>	%	
I	98	72,06	I	29	74,36	0,777
II	19	13,97	II	6	15,38	0,824
III	17	12,5	III	4	10,26	0,704
IV	2	1,47	IV	0	0	0,446
I-IV Celkem	136	100%	I-IV Celkem	39	100%	

Grafy č. 4

Procentuální zastoupení



Tabulka č. 4 udává rozdělení - porovnání výskytu jednotlivých úrovní FIGO u premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek souboru dle klinického stadia onemocnění. Zjištěná statistická významnost v obou skupinách v klinickém stadiu I byl 0,777, u stadia II 0,824, u stadia III 0,704 a u stadia IV byl 0,446.

Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami dle základního dělení na FIGO I-IV.

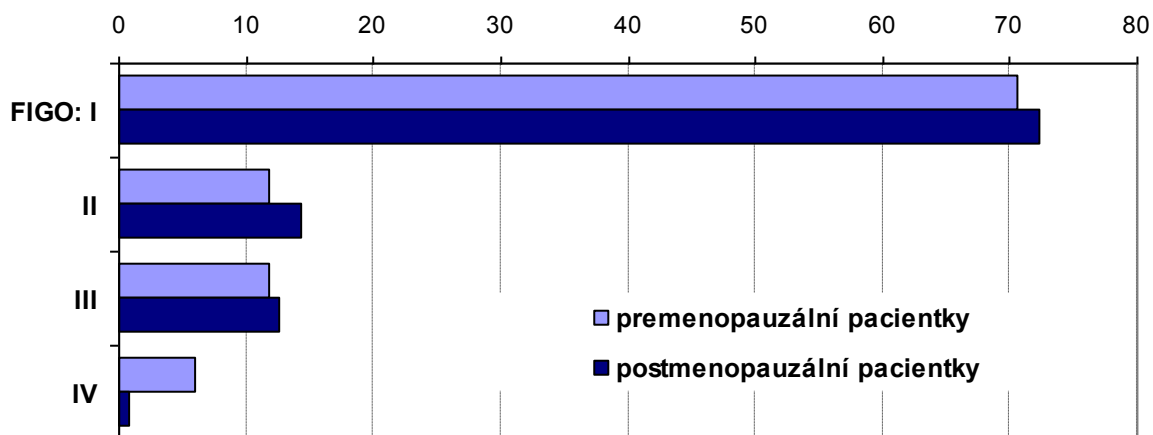
Tabulka č. 4a.

Rozdělení souboru dle FIGO klasifikace u skupiny **symptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Symptomatické pacientky (136)						
Premenopauzální (17)			Postmenopauzální (119)			významnost
FIGO	<i>No</i>	%	FIGO	<i>No</i>	%	
I	12	70,5	I	86	72,3	1,000
II	2	11,8	II	17	14,3	1,000
III	2	11,8	III	15	12,6	1,000
IV	1	5,9	IV	1	0,8	0,235

Graf č. 4a

Procentuální zastoupení



Tabulka č. 4b.

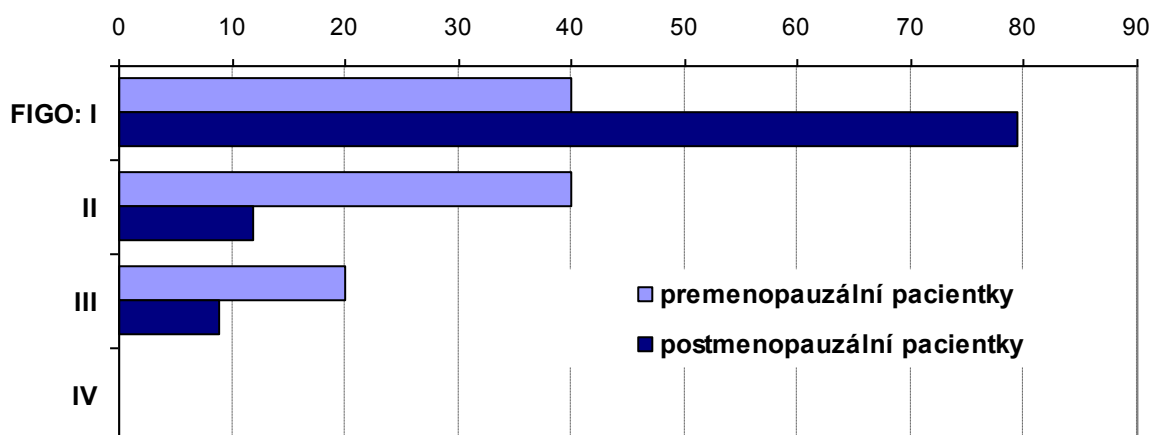
Rozdělení souboru dle FIGO klasifikace u skupiny **asymptomatických nemocných premenopauzálních a postmenopauzálních**

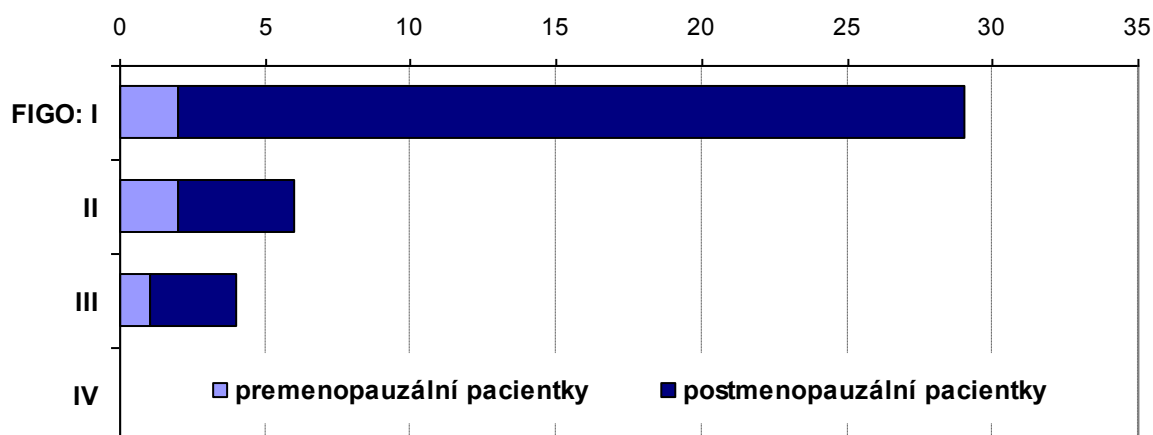
Asymptomatické pacientky (39)						
Premenopauzální (5)			Postmenopauzální (34)			významnost
FIGO	No	%	FIGO	No	%	
I	2	40	I	27	79,4	0,096
II	2	40	II	4	11,8	0,161
III	1	20	III	3	8,8	0,436
IV	0	0	IV	0	0	

Při statistickém porovnání výskytu jednotlivých úrovní FIGO u premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek není v žádném případě významný rozdíl ($p > 0,05$), vzhledem k malému počtu pacientek je však zajímavé zastoupení FIGO = I, kdy se prokázal významný rozdíl pro $p < 0,10$ (tj. na desetiprocentní hladině významnosti) - je významně vyšší výskyt stadia I u pacientek postmenopauzálních než u pacientek premenopauzálních.

Grafy č. 4b

Procentuální zastoupení





4.1.6 Klinické stádium FIGO Ia-Ic

V současné době je téměř 90 % všech pacientek s diagnózou karcinomu endometria zachyceno ve stadiu I, tj., ve stadiu, kdy je onemocnění vázáno jen na tělo děložní a neprorůstá do děložního hrdla ani do okolních pánevních orgánů. Z tohoto důvodu je i prognóza onemocnění diagnostikovaném v tomto iniciálním stadiu nemoci poměrně dobrá a 5 – leté přežívání se blíží hranici 90%.

V našem souboru bylo s celkového počtu 175 nemocných ve stadiu FIGO I 127 žen. I ve stadiu I je však důležité co do prognózy, jedná-li se o substádium IA nebo IC. U substádia Ia při příznivém gradingu je přežívání pacientek až 98%, zatímco u Ic klesá na 70%.

Rozdělení našeho souboru udává následující tabulka.

Tabulka č.5

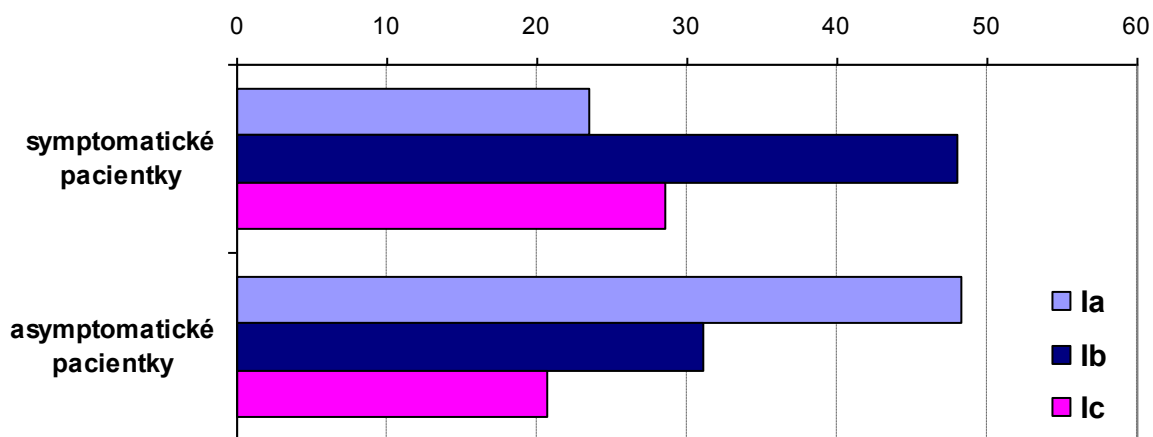
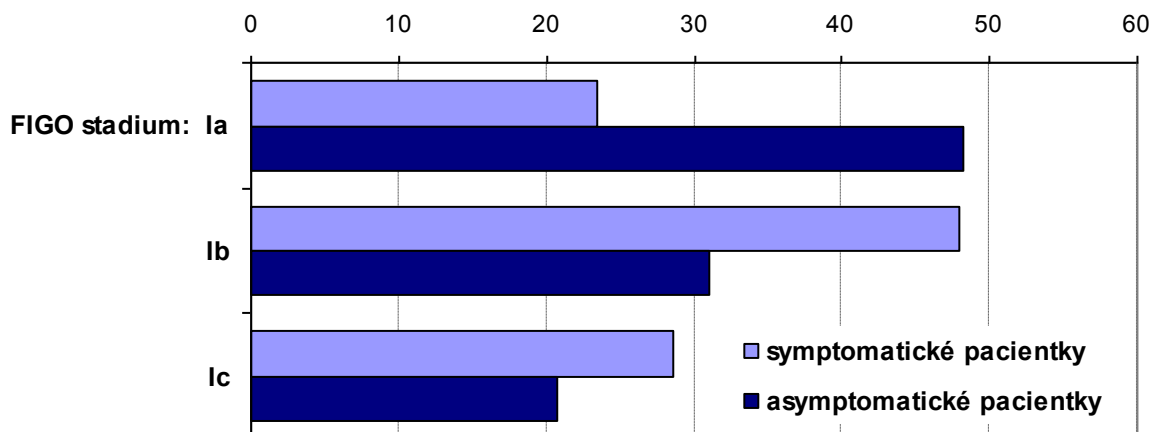
Rozdělení souboru dle klinického stadia FIGO Ia- Ic

symptomatické pacientky (136)			asymptomatické pacientky (39)			významnost
FIGO	No	%	FIGO	No	%	
Ia	23	23,47	Ia	14	48,28	0,010
Ib	47	47,96	Ib	9	31,03	0,107
Ic	28	28,57	Ic	6	20,69	0,400
Celkem Ia-Ic	98	100 %	Celkem Ia-Ic	29	100 %	

Z tabulky je zřejmé, že významný rozdíl mezi skupinami ($p > 0,05$) je pouze v případě substádia Ia

Grafy č. 5

Procentuální zastoupení



Srovnáme-li procentuální zastoupení našich pacientek ve stadiu Ia ve skupině symptomatických a asymptomatických pacientek, pak vidíme, že u symptomatických nemocných bylo zastoupení v této prognosticky nejpříznivější skupině Ia jen ve 23%, zatímco ve skupině asymptomatických žen ve 48 % . To svědčí pro to, že nemocné v bezpříznakovém období by měly mít podstatně lepší prognózu než pacientky symptomatické.

Obdobný výsledek, ale obrácený, vidíme i ve skupině pacientek ve stadiu Ic, tedy s prognosticky méně příznivou vyhlídkou, kdy symptomatické pacientky jsou zastoupeny v 28%, zatímco asymptomatické jen v 20%.

Tyto výsledky svědčí ve prospěch lepší prognózy u asymptomatických pacientek před pacientkami symptomatickými. Výsledky mají ale statistickou významnost ($p > 0,05$) jen pro substadium Ia.

4.1.7 Histopatologické nálezy

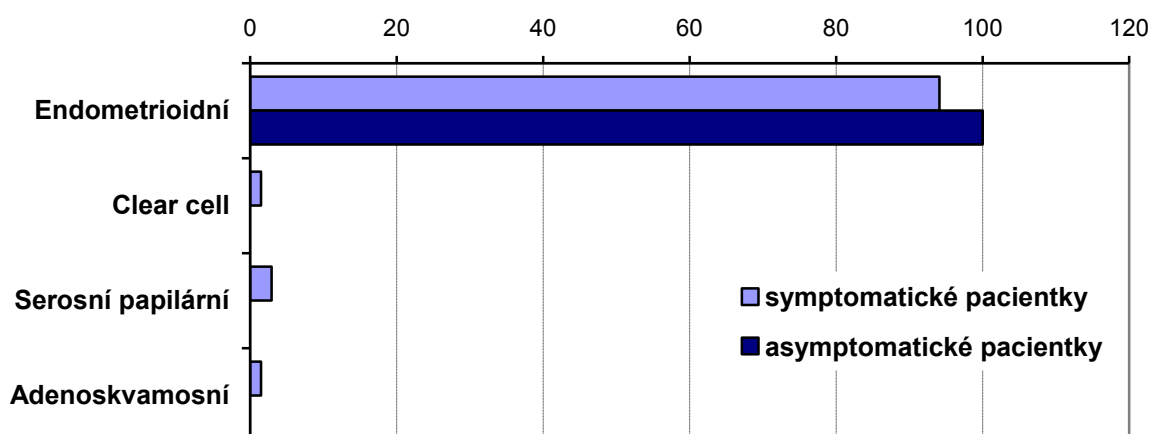
Tabulka č. 6

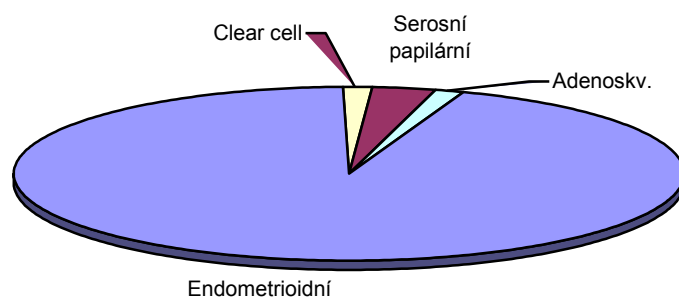
Rozdělení souboru dle histopatologických diagnóz

	Endometrioidní Ca		Clear cell Ca		Serózní papilární Ca		Adenoskvamózní Ca	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Symptomatické	128	94,12	2	1,47	4	2,94	2	1,47
Asymptomatické	39	100	0	0	0	0	0	0

Grafy č. 6

Procentuální zastoupení





Ve skupině asymptomatických nemocných byly všechny pacientky s histopatologickou diagnózou endometrioidního karcinomu. Prognosticky nepříznivé typy tumorů se objevily pouze ve skupině pacientek symptomatických. Vzhledem k malému zastoupení prognosticky nepříznivých typů endometrioidního karcinomu v celém souboru nelze vyvozovat z rozdílu mezi oběma skupinami definitivní závěry.

Tabulka č. 6a.

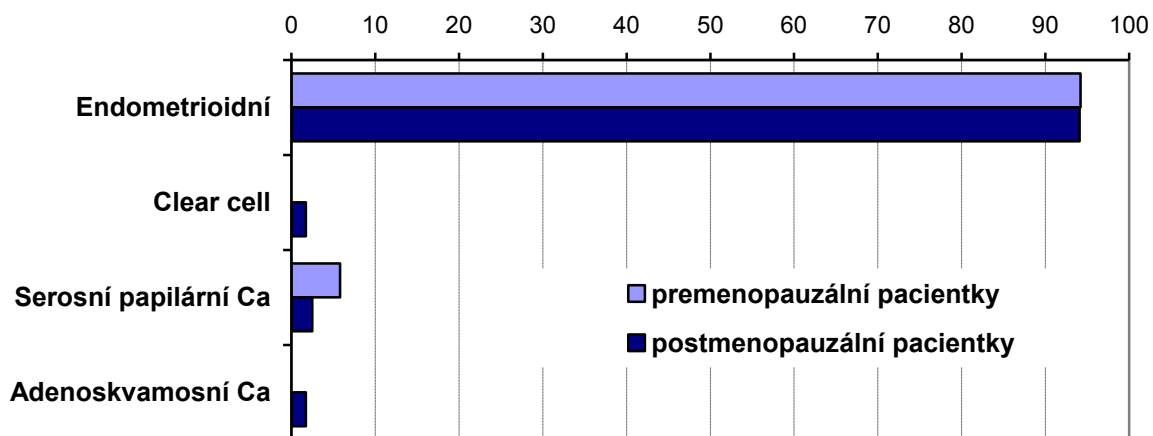
Rozdělení souboru dle histopatologických nálezů u skupiny **symptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Symptomatické nemocné (136)						
Premenopauzální (17)			Postmenopauzální (119)			významnost
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%	
Endometrioidní Ca	16	94,2	Endometrioidní Ca	112	94,1	1,000
Clear cell Ca	0	0	Clear cell Ca	2	1,7	1,000
Serózní papilární Ca	1	5,8	Serózní papilární Ca	3	2,5	0,418
Adenoskvamózní Ca	0	0	Serózní papilární Ca	2	1,7	1,000

Rozdíly v počtu pacientek se sledovanými Ca mezi skupinami nejsou statisticky významné.

Graf č. 6a

Procentuální zastoupení



Tabulka č. 6b.

Rozdělení souboru dle histopatologických nálezů u skupiny **asymptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Premenopauzální (17)			Postmenopauzální (119)		
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%
Endometrioidní Ca	5	100	Endometrioidní Ca	34	100
Clear cell Ca	0	0	Clear cell Ca	0	0
Serózní papilární Ca	0	0	Serózní papilární Ca	0	0
Adenoskvamózní Ca	0	0	Serózní papilární Ca	0	0

4.1.8 Grading

Tabulka č. 7

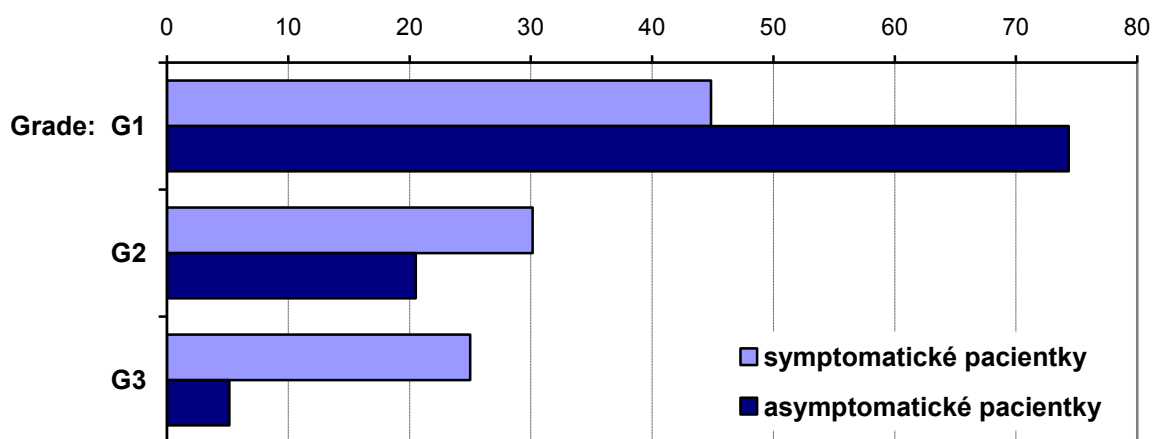
Rozdělení souboru dle gradingu

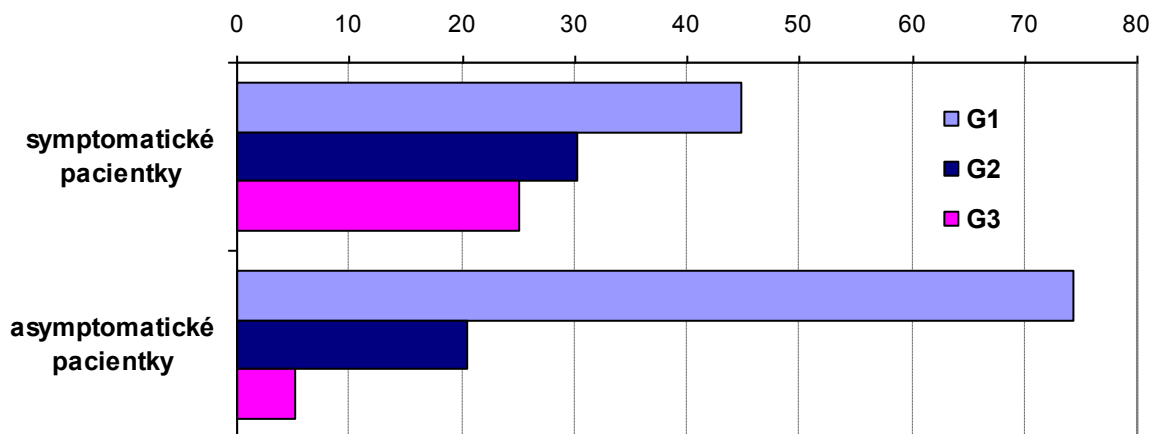
symptomatické			asymptomatické			významnost
Grade	No	%	Grade	No	%	p
G1	61	44,85	G1	29	74,35	0,001
G2	41	30,15	G2	8	20,51	0,237
G3	34	25	G3	2	5,14	0,007
Celkem	136	100%	Celkem	39	100%	

Statisticky významný rozdíl je mezi skupinami je G1 a G3

Grafy č. 7

Procentuální zastoupení





Z tabulky vyplývá, že procentuálně vyšší počet pacientek s gradingem G1 je ve skupině asymptomatických nemocných. Naopak prognosticky nepříznivý fading G3 převládá ve skupině žen symptomatických.

Rozdíly ve skupinách G1 a G3 jsou statisticky významné ($p < 0.05$) a mohou mít význam pro odlišnou prognózu obou skupin nemocných.

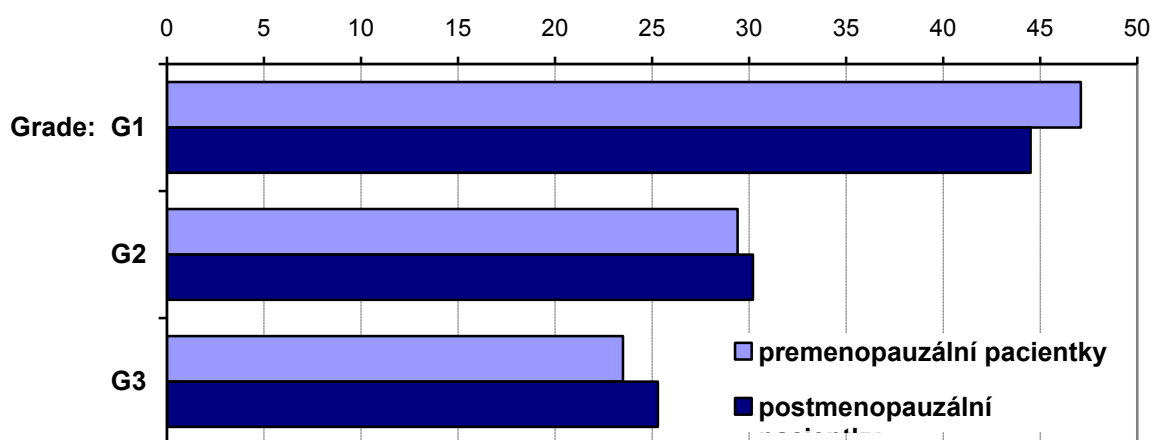
Tabulka č. 7a.

Rozdělení souboru dle gradingu u skupiny **symptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Symptomatické pacientky (136)						
Premenopauzální (17)			Postmenopauzální (119)			
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%	<i>p</i>
G1	8	47,1	G1	53	44,5	0,845
G2	5	29,4	G2	36	30,2	0,944
G3	4	23,5	G3	30	25,3	1,000
Celkem	17	100	Celkem	119	100	

Graf č. 7a

Procentuální zastoupení



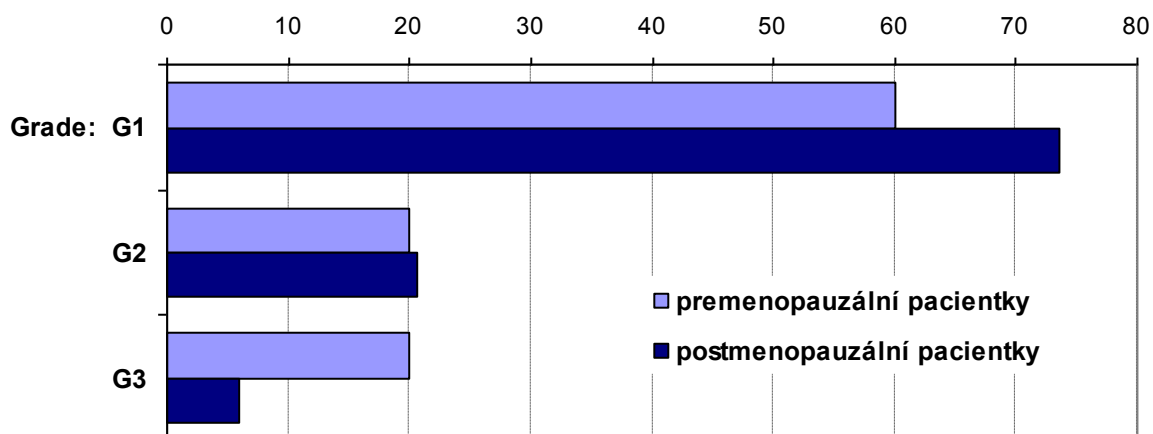
Tabulka č.7b.

Rozdělení souboru dle gradingu u skupiny **asymptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Asymptomatické pacientky (39)						
Premenopauzální (5)			Postmenopauzální (34)			<i>p</i>
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%	
G1	3	60	G1	25	73,5	0,609
G2	1	20	G2	7	20,6	1,000
G3	1	20	G3	2	5,9	0,345
Celkem	5	100	Celkem	34	100	

Graf č. 7b

Procentuální zastoupení



Jestliže zjišťujeme rozdíl mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami samostatně pro skupinu symptomatických a asymptomatických, statisticky významné rozdíly zjištěny nebyly.

4.1.9 Hysteroskopické nálezy

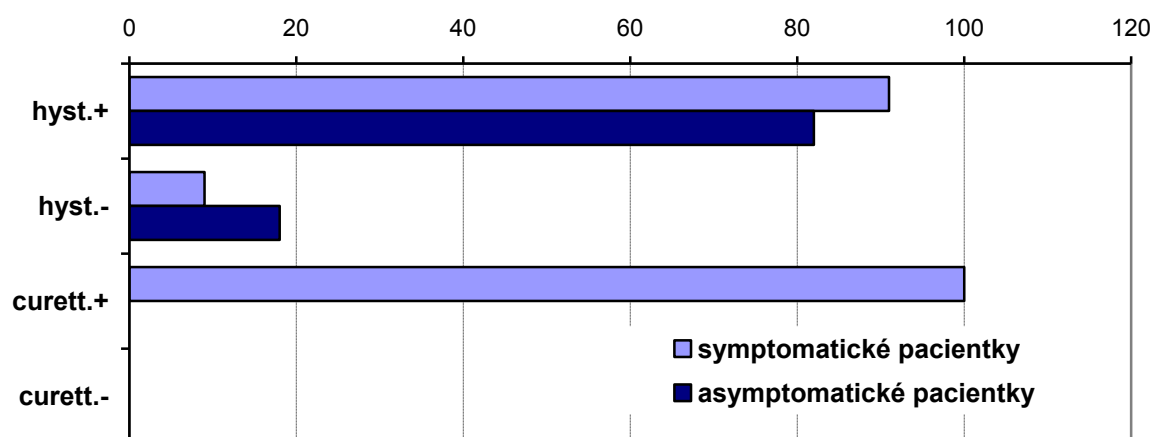
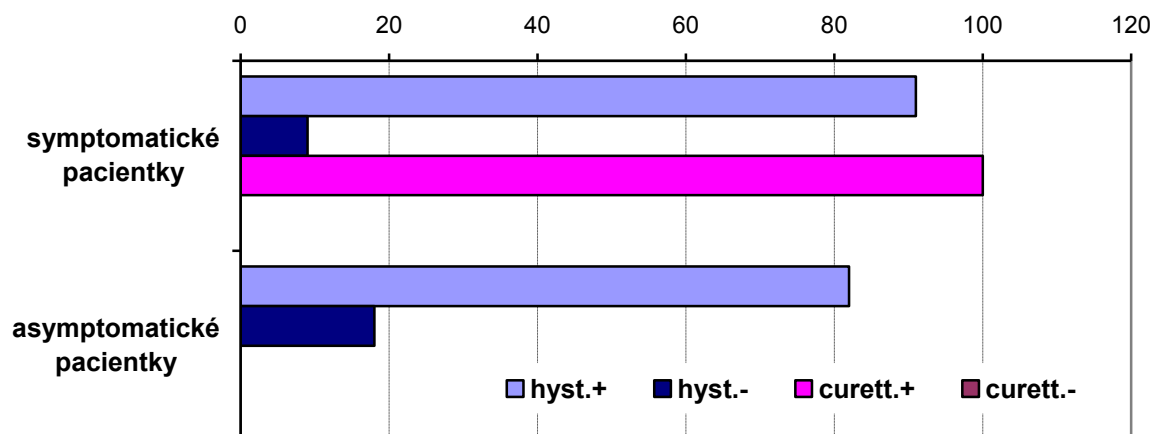
Tabulka č. 8

Hysteroskopické nálezy

		hysteroskopie		kyretáž	
		No	%	No	%
symptomatické	suspektní	81	91	47	100
	nesuspektní	8	9	0	0
celkem		89	100	47	100
asymptomatické	suspektní	32	82	0	0
	nesuspektní	7	18	0	0
celkem		39	100	0	0

Graf č. 8

Procentuální zastoupení



Srovnali jsme hysteroskopické nálezy v obou skupinách nemocných. Za suspektní nález jsme považovali takový nález, který operátor označil za “podezřelý z Ca endometria“.

U symptomatických nemocných bylo hodnoceno jen 89 pacientek ze 136, neboť zbývající nemocné měly provedenou probatorní kyretáž. Nejčastějším důvodem pro indikaci k probatorní kyretáži a upuštění od HSK bylo silné krvácení, které vyžadovalo akutní intervenci a rovněž by komplikovalo dostatečný vizuální přehled v děloze.

Větší přesnost HSK nálezů byla u pacientek asymptomatických. Rozdíly v obou skupinách však neměly statistickou významnost.

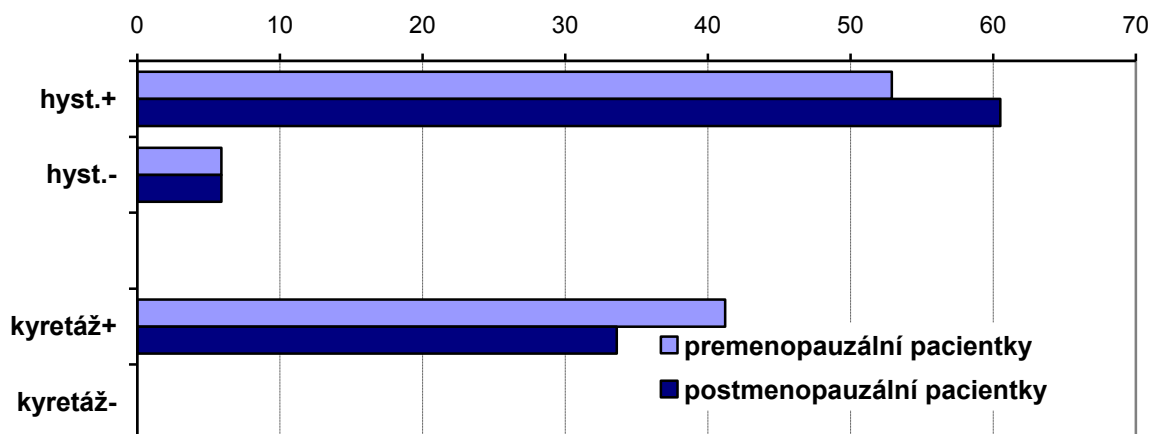
Tabulka č. 8a.

Rozdělení souboru dle hysteroskopických nálezů a nálezů při kyretáži u skupiny **symptomatických nemocných premenopauzálních a postmenopauzálních**

Symptomatické pacientky (136)						
Premenopauzální (17)			Postmenopauzální (119)			významnost
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%	<i>p</i>
HSK suspektní	9	52.9	HSK suspektní	72	60.5	0,552
HSK nesuspektní	1	5.9	HSK nesuspektní	7	5.9	1,000
Kyretáž suspektní	7	41.2	Kyretáž suspektní	40	33.6	0,540
Kyretáž nesuspektní	0	0	Kyretáž nesuspektní	0	0	

Graf č. 8a

Procentuální zastoupení



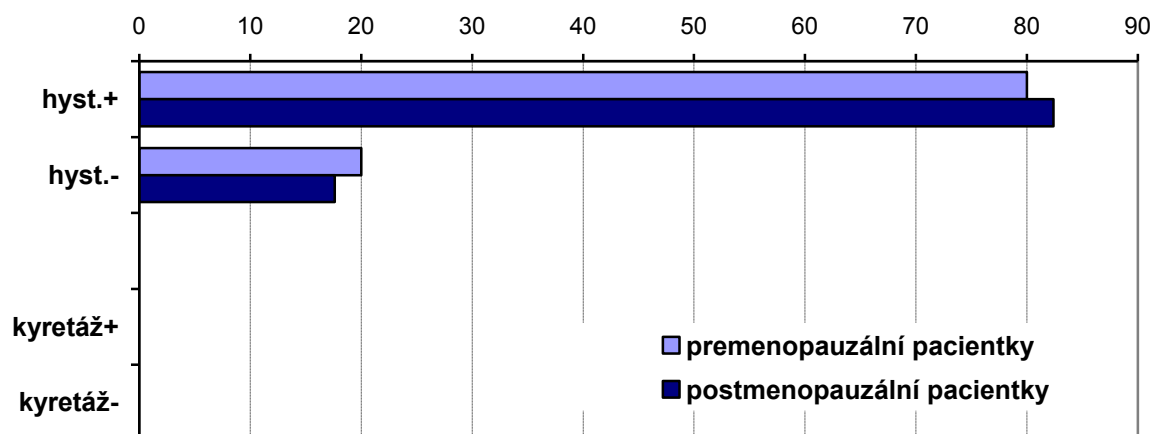
Tabulka č. 8b

Rozdělení souboru dle hysteroskopických nálezů u skupiny **asymptomatických** nemocných **premenopauzálních a postmenopauzálních**

Asymptomatické pacientky (39)						
Premenopauzální (5)			Postmenopauzální (34)			významnost
	<i>No</i>	%		<i>No</i>	%	<i>p</i>
HSK suspektní	4	80	HSK suspektní	28	82.4	1,000
HSK nesuspektní	1	20	HSK nesuspektní	6	17.6	1,000

Graf č. 8b

Procentuální zastoupení



4.1.10 Doba od vzniku příznaků do stanovení diagnózy

Tabulka č. 9

Délka období do stanovení diagnózy u symptomatických pacientek

(u asymptomatických pacientek tento parametr nelze hodnotit)

Symptomatické pacientky	
Délka doby od vzniku obtíží do stanovení diagnózy	
průměr	17,3 týdnů
nejkratší	4 týdny
nejdelší	156 týdnů

U symptomatických nemocných jsme sledovali délku „symptomatického“ období, tj. dobu od prvních příznaků do stanovení diagnózy. Průměrná doba symptomatického období byla 17 týdnů. Nejkratší období byly 4 týdny, nejdelší 156 týdnů.

Z našeho zjištění vyplývá, že pacientky s nepravidelným krvácením přicházejí k vyšetření (HSK, probatorní kyretáž) relativně pozdě. I když doba od prvních příznaků ke stanovení diagnózy trvala v nejkratším případě jen 4 týdny, bylo dost nemocných, které se dostavily k lékaři až po několikaměsíční anamnéze patologického krvácení.

5. Diskuse

Prognóza onemocnění karcinomem endometria je ovlivněna řadou prognostických faktorů. Hlavní význam má klinické stadium onemocnění, biologický charakter nádoru a histopatologický typ nádoru (11,28). Uvádí se, že až 80% endometriálních karcinomů je zachyceno ve stadiu I, tedy v době, kdy je tumor omezen jen na tělo děložní a neprorůstá do hrdla či do okolí dělohy. Je to dáno tím, že onemocnění se relativně brzy projevuje nepravidelným krvácením, které pacientku přivádí ke svému gynekologovi.

V současné době je velká řada endometriálních karcinomů diagnostikována i bez údajů o nepravidelném krvácení. Je to hlavně zásluhou ultrazvukových vyšetření, které jsou součástí preventivních gynekologických prohlídek u žen v postmenopauze. Ultrazvukový nález rozšířené dutiny děložní na 5 mm a více je zpravidla indikací k provedení hysteroskopie, která spolu s histopatologickým vyšetřením bioptického vzorku vede ke stanovení diagnózy maligního endometriálního tumoru. Dá se předpokládat, že pacientky bez symptomů, z důvodů včasného záchytu by měly mít lepší prognózu než pacientky symptomatické (28).

V literatuře se ale objevily informace, které tuto úvahu zpochybňují (14,44) Marchetti (30) na sestavě 106 pacientek v postmenopauze s diagnózou Ca endometria zdůraznil rozhodující prognostický význam gradingu a typu tumoru než jiných faktorů a vyjadřuje spíše skeptické stanovisko k možnostem screeningu.

Jobo se spoluautory (22) našel signifikantní rozdíly mezi histopatologií u symptomatických a asymptomatických pacientek. Nepotvrdil však rozdíly v dalších prognostických faktorech a proto dochází k závěru, že symptomatická či asymptomatická anamnéza nemá zásadní vliv na přežívání těchto nemocných.

Sherman (47) zdůrazňuje z anamnestických údajů zejména význam délky trvání krvácení u postmenopauzálních žen.

Machado (28) se spolupracovníky na základě rozboru relevantních literárních údajů uvádí, že screening karcinomu endometria je přínosný, i když otázka vlastní prognózy u pacientek je sporná.

Obdobný názor mají i Ciatto a Edvard (5,37) a to u pacientek s diagnózou karcinomu mammy léčených tamoxifenem.

V naší práci jsme prokázali signifikantní rozdíl stagingu i v gradingu mezi skupinou symptomatických a asymptomatických pacientek. Rozdíly ve stagingu se projeví v nejvíce ve skupině pacientek v klinickém stadiu FIGO I. U asymptomatických nemocných bylo procentuální zastoupení pacientek největší v substadiu Ia, tj. prognosticky nejvýhodnějším. Rozdíl obou skupin byl statisticky významný rovněž při rozboru gradingu. Z tabulky č.7 vyplývá, že procentuálně vyšší počet pacientek s gradingem G1 je ve skupině asymptomatických nemocných. Naopak prognosticky nepříznivý grading G3 převládá ve skupině žen symptomatických.

Tyto rozdíly by se měly promítnout do lepší prognózy u asymptomatických nemocných (28). Definitivní odpověď na otázku, zda asymptomatické pacientky budou mít lepší prognózu než pacientky symptomatické, dají až výsledky 5 letého přežívání, což dosud nebylo vyhodnoceno. Zastoupení prognosticky příznivých histopatologických typů u symptomatických nemocných, resp. nález prognosticky nepříznivých typů u symptomatických nemocných by rovněž podporoval hypotézu lepší prognózy asymptomatických nemocných. Malá četnost prognosticky nepříznivých histopatologických nálezů však neumožňuje statistické vyhodnocení.

Přesto se domníváme, že včasná diagnostika karcinomu endometria, hlavně zásluhou vaginální sonografie, má své oprávnění a význam.

I když provádění celoplošného screeningu je v našich podmínkách dosud nereálné, měla by se pozornost zaměřit alespoň na rizikovou skupinu pacientek charakterizovanou poměrně přesně známými rizikovými faktory. Zejména jde o obezitu, hypertenzi a diabetes. Z tohoto důvodu by měla být úzká spolupráce mezi gynekology a mezi praktickými lékaři, u kterých jsou tyto rizikové ženy s dispenzarizovány.

6. Závěr

Díky novým diagnostickým metodám, zejména rutinním prováděním vaginálního ultrazvuku u postmenopauzálních žen, je stále více nemocných s onemocněním karcinomem endometria detekováno v časném asymptomatickém stadiu. To dává teoretický předpoklad lepší prognózy a lepších léčebných výsledků u těchto nemocných. Naše retrospektivní studie, do které bylo zařazeno 175 pacientek s onemocněním karcinomem endometria, prokázala, že více než u jedné pětiny - 22,3% - bylo zachyceno onemocnění v bezpříznakovém stadiu. Ve srovnání se skupinou pacientek symptomatických měly bezpříznakové pacientky při stanovení diagnózy nižší staging i grading, což vytvoří předpoklad pro jejich lepší terapeutické výsledky. Cílený screening karcinomu endometria by měl být proto zaměřen na rizikové ženy zejména na obézní diabetičky a nemocné s hypertenzí (28). Tyto nemocné jsou obvykle dlouhodobě dispenzarizovány ve specializovaných poradnách nebo v ambulancích praktických lékařů. Úzká spolupráce mezi těmito odborníky a gynekology by měla zvýšit počet nemocných s Ca endometria zachycených v symptomatickém stadiu, což teoreticky by mělo přinést i zlepšení terapeutických výsledků.

7. Souhrn

Karcinom endometria je v současné době po karcinomu mammy druhým nejčastějším maligním nádorem u žen. Jeho incidence navíc stále stoupá. Příčiny jsou multifaktoriální, proto lze v určitém slova smyslu hovořit o tomto onemocnění jako o nemoci civilizační. Každým rokem onemocní celosvětově tímto onemocněním asi 170 000 žen. V České republice je to ročně více než 1600. Incidence, tedy počet onemocnění na 100 000 žen, přesáhl u nás již číslo 33. Ročně umírá v ČR přibližně 350- 380 žen na tuto diagnózu.

Endometriální karcinom je onemocnění, které postihuje převážně postmenopauzální a premenopauzální ženy. Nejvyšší incidence je v 6. a 7. deceniu. Jen 5% postižených žen je ve věku pod 40 let. Rizikové faktory karcinomu endometria jsou dobře známy a jsou ověřeny na řadě studií. Mezi nejdůležitější patří kromě věku také obezita, hypertenze, diabetes mellitus, relativní hyperestrismus vázaný často na nuliparitu, sterilitu, syndrom polycystických ovarií nebo exogenní přívod estrogenů. Z novějších faktorů se uvádí i podávání některých psychofarmak, což se může odrazit v endokrinních změnách.

Prognóza onemocnění při adekvátní terapii závisí zejména na stagingu, gradingu a histopatologickém typu nádoru, ale spolupůsobí zde i řada dalších prognostických faktorů. Podobně jako při léčbě jiných maligních nádorů, je rozhodující pro výsledek léčby klinický rozsah onemocnění při zahájení terapie.

Anamnestický údaj nemocné o nepravidelném krvácení je nejčastějším impulzem vedoucím k zahájení diagnostického procesu s konečným výsledkem stanovení diagnózy. V současné době je řada onemocnění karcinomem endometria diagnostikována i bez údajů o nepravidelném krvácení. Je to hlavě zásluhou zvyšujícího se počtu vaginálních ultrazvukových vyšetření, které jsou součástí preventivních gynekologických prohlídek u žen v postmenopauze. Obecně platí, a to u všech maligních onemocnění, že čím dříve je onemocnění diagnostikováno a léčeno, tím je lepší i prognóza.

Dá se tedy předpokládat, že pacientky bez symptomů, z důvodů včasného záchytu by měly mít lepší prognózu než pacientky symptomatické.

Uvádí se, že až 80% endometriálních karcinomů je zachyceno ve stadiu I, tedy v době, kdy je tumor omezen jen na tělo děložní a neprorůstá do hrdla či do okolí. Je to dáno tím, že onemocnění se relativně brzy projevuje nepravidelným krvácením, které pacientku přivádí ke svému gynekologovi.

Potvrdili jsme naši pracovní hypotézu, že nemocné v asymptomatickém stadiu mají při záchytu onemocnění nižší staging než pacientky symptomatické. Rovněž grading byl příznivější u asymptomatických nemocných. To vytváří i předpoklad lepší prognózy u těchto nemocných.

Naše retrospektivní práce, do které bylo zařazeno 175 pacientek s onemocněním karcinomem endometria, prokázala, že více než u jedné pětiny - 22,3% - bylo zachyceno onemocnění v bezpříznakové fázi.

Ve své práci jsem zaznamenala signifikantní rozdíl stagingu i v gradingu mezi skupinou symptomatických a asymptomatických pacientek. Rozdíly ve stagingu se projeví v největší skupině pacientek ve stadiu FIGO I. U asymptomatických nemocných bylo procentuální zastoupení pacientek největší v substadiu Ia, tj. prognosticky nejvýhodnějším substadiu. Rozdíl obou skupin byl statisticky významný. Rovněž u substádia Ic byl rozdíl statisticky významný, tentokrát ale v opačném poměru. Vzhledem k tomu, že přežívání mezi stadii Ia a Ic se podstatně liší, měl by se tento rozdíl promítnout i do lepší prognózy a asymptomatických pacientek.

Definitivní odpověď na otázku, zda asymptomatické pacientky budou mít lepší prognózu než pacientky symptomatické, dají až výsledky 5 letého přežívání, což dosud nebylo vyhodnoceno. Zastoupení prognosticky příznivých histopatologických typů u asymptomatických nemocných, resp. nález prognosticky nepříznivých typů u symptomatických nemocných, by rovněž podporoval hypotézu lepší prognózy u asymptomatických nemocných. Malá četnost prognosticky nepříznivých histopatologických nálezů však neumožnila statistické vyhodnocení.

Domníváme se, že současné možnosti včasné diagnostiky karcinomu endometria, hlavně zásluhou vaginální monografie, vytvářejí předpoklad pro zlepšení prognózy u těchto asymptomatických nemocných. I když provádění celoplošného screeningu je v našich podmínkách dosud nereálné, měla by se pozornost zaměřit alespoň na rizikovou skupinu pacientek. Tu představují zejména obézní diabetičky a nemocné s hypertenzí, které jsou obvykle dlouhodobě dispenzarizovány ve specializovaných poradnách nebo v ambulancích praktických lékařů. Úzká spolupráce mezi těmito odborníky a gynekology by měla zvýšit počet nemocných s karcinomem endometria zachycených v asymptomatickém stadiu, což by mělo přinést i zlepšení terapeutických výsledků i zlepšení prognózy u této skupiny nemocných.

8. Summary

Cancer of endometrium has recently belonged to the most often malignant tumours affecting women after the cancer of mamma. Moreover its incidence has been increasing. The causes are multifactorial therefore it is possible to speak even about civilizational disease.

Each year it is at about 170 000 women who become ill through this disease in the world. Concerning Czech Republic it is more than 1600 women. The incidence, number of ill women out of 100 000, exceeded 32. Approximately from 350 to 380 women die yearly in the Czech Republic because of this diagnosis.

Cancer of endometrium is disease which affects mostly postmenopause and premenopause women. The incidence is the highest in 6th and 7th decennium. Only 5% of ill women are younger than 40 years old.

Risk factors of cancer of endometrium are well known and verified by a number of researches. Apart from age it is mainly obesity, hypertension, diabetes mellitus, hyperestrismus connected to nulipar, sterility, syndrome of polycystic ovaries or exogenous inflow of estrogen that are the most important risk factors.

Recently also using of certain psycho drugs has been mentioned which can later show in endocrinal changes. The prognosis of disease depends when taking adequate therapy mainly on staging, grading and histopatologic type of the tumour but there are many other factors at the same time.

The result of the cure is of course just like in the case of other malignant tumours influenced by extent of the disease in the moment of beginning of the therapy.

Anamnestic information from ill woman about irregular bleeding is the most often impulse to start process ended by determining of the diagnosis. Nowadays a number of cases of cancer of endometrium are diagnosed even without information on irregular bleeding. This happens mainly thanks to increasing number of vaginal ultrasound examinations which are part of prevention in the case of women in menopause. It is proved that the sooner the diagnosis is

determined the better the prognosis is like. We can therefore assume that patients without symptoms should have better prognosis thanks to well-timed catchment.

It is said that even 80% of cases of cancer of endometrium are caught in the stadium I, which is time when the tumour affects just uterus and does not exceed to the cervix and its surroundings. It is caused by the fact that the disease manifests very soon by irregular bleeding which brings the patient to her doctor.

Working hypothesis is therefore consideration of assumed lower clinical stage of the disease in the case of catchment of the disease at asymptomatic patients in the comparison to symptomatic ones, which should also show in better prognosis of second mentioned group. Our retrospective work which included 175 patients affected by the disease proved that cancer of endometrium was caught in the asymptomatic stage in the case of 22, 3% of patients.

In my thesis I recorded significant difference in staging and grading between groups of symptomatic and asymptomatic patients. The differences in staging manifested in the biggest group of patients in the stage FIGO I. Concerning asymptomatic patients the highest percentage was in the substage Ia which is the most advantageous one from the perspective of the prognosis. The difference of both groups was statistically significant. Also in the substage Ic there was statistically significant difference, however this time it was in contrary rate. Concerning the fact that average surviving between stages Ia and Ic is fundamentally different, the difference should show in better prognosis in the case of asymptomatic patients. Only findings of five-year surviving, which weren't evaluated so far, are to make a conclusive answer to the question, whether asymptomatic women patients can have better prognosis than symptomatic ones.

Representation of prognostic benign (positive) histopathological types in the case of asymptomatic patients, or more precisely finding of prognostic malignant types concerning symptomatic patients, would also support the hypothesis of better prognosis with asymptomatic diseased.

A low rate of prognostic malignant histopathological findings disallows statistical evaluation. We think that current possibilities of early diagnostics of endometrial cancer, mainly due to

vaginal monography, is a crucial pre-requisite of improvement of the prognosis by these asymptomatic patients.

Although implementation of full-area screening is still unrealistic in our conditions, attention should be focused on at-risk patients at least. This group is mostly presented by overweight women diabetics and hypertensive patients, who usually are long-term dispensarized at specialized or GP clinics.

Close cooperation among these specialists and gynaecologists should increase the number of endometrial cancer patients caught in asymptomatic stage, as this could contribute to improvement of therapeutic results as well as of prognosis concerning this group of diseased.

9. Přehled přednášek a publikací autorky k řešení problematice

PŘEDNÁŠKY

Dzvinčuk, P., Lubušský, M., Kudela, M., Ondrová, D., Michnová, L.:

Význam UZ v časně diagnostice karcinomu endometria, Praktická Ultrasonografická celostátní konference ,Olomouc 6/2006

Dzvinčuk, P., Lubušský, M., Kudela, M., Ondrová, D., Michnová, L.:

Význam UZ v časně diagnostice karcinomu endometria (poster) , Celostátní konference ŠGSP ČLS JEP a SSG ČR , Brno 5/2006

Kudela, M., Dzvinčuk, P., Ondrová, D., Lubušský, M., Michnová, L.:

Možnosti včasné diagnostiky karcinomu endometria X III. Konference SGPS , Trstěná 6/2006

Kudela, M., Ondrová, D., Hejtmánek, P.:

Peritoneální únik distenčního media při diagnostické hysteroskopii , XV celostátní konference sekce gynekologické endoskopie s mezinárodní účastí, Hradec Králové 10/2006

Kudela, M., Pilka R., Dzvinčuk, P., Ondrová, D., Hejtmánek P.:

Hysteroskopické nálezy při suspektním UZ endometria u pacientek v postmenopauze, XVI celostátní konference sekce gynekologické endoskopie ČGPS ,Hradec Králové 10/2007

PUBLIKACE

Kudela, M., Dzvinčuk, P., Ondrová, D., Lubušský, M., Michnová, L.:

Zlepšuje záchyt onemocnění v asymptomatickém období prognózu pacientek s diagnózou karcinomu endometria ?, Česká gynekologie 72/2007 č.1, s. 23-26

Kudela, M., Ondrová, D., Hejtmánek, P.:

Peritoneální únik distenčního media při diagnostické hysteroskopii , Gynekolog 2007/16 č.2, s. 70-72

Kudela, M., Pilka R., Dzvinčuk, P., Ondrová, D., Hejtmánek P.:

Hysteroskopické nálezy při suspektním UZ endometria u pacientek v postmenopauze, Sborník abstrakt XVI konference sekce gynekologické endoskopie ČGPS, Hradec Králové 10/2007

Ondrová, D., Kudela, M., Dzvinčuk, P.:

Včasné stanovení diagnózy karcinomu endometria, Gynekolog 2008/ 17 č.4, s. 149 - 152

10. Přehled literatury

1. Ambros, R. A., Sherman, M. E., Zahn, C. M., Bitterman, P., Kurman, R. J.: Endometrial intraepithelial carcinoma: A distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995, 26, s. 1260 – 1267
2. Anonymous: Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987, 257, s. 796 – 800
3. Benedet, J.L., Pecorelli, S.: Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 70, 2000, s. 207 – 312
4. Boronow, R. C.: Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation, and responsible challenge – a personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997, 66, s. 179 – 189
5. Ciatto, S., Cechuji, S., Gernasi, G. Surveillance for endometria cancer with transvaginal ultra sonography of brest cancer patienspatiens under tamoxifen treatment . *Br J.Cancer* ,2003,88,p.1178-1183
6. Clark, T. J., Voit, D., Gupta, J. K., Hyde, C., Song, F., Khan, K. S.: Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. *JAMA* 288, 2002, s. 1610 - 1621
7. Chen, L. M., McGonigle, K., Berek, J. S.: Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment, *Oncology*, 13 (12), 1999, s. 1665-1682
8. Creasman, W. T.: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993, 71, s. 1467 – 1470
9. Creasman, W.T., Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Benedet, J.L., Heintz, A.P.M., Ngan, H.Y.S., Pecorelli, S.: Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2003, 83 (suppl.1), s. 79 – 118
10. Deligdish, L., Holinka, C.: Endometrial carcinoma: two diseases? *Cancer Detect Prew* 1987, 10, s. 237 – 246
11. Dzvinčuk ,P., Pilka,R., Kudela,M., et al. Histologický grading v managementu karcinomu endometria. *Čes. Gynek.*, 2005, 70,3,s.2001-2005
12. Gal, D., Recio, F. O., Zamurovic, D.: Lymphovascular space involvement: A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1991, 42, s. 142 - 145
13. Garuti, G., De Giorgi, O., Sambruni, I., Cellani, F., Luerti, M.: Prognostic significance of hysteroscopic imaging in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 81, 2001, s. 408 – 413
14. Gerber, B., Krause, A., Miller, H. Ultrasonografic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patiens offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur..J.Cancer*, 2001, 37,p. 64-69.
15. Gimpelson, R.J., Rappold, H.O.: A comparative study between panoramatic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and kyretáž. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, s. 489 – 492
16. Grady, D., Gebretsadik, T., Kerlikowske, K., Ernster, V., Petitti, D.: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995, 85, s. 304 – 313
17. Hershcopf, R. J., Bradlow, H.L.: Obesity, diet, estrogens and risk of hormone sensitive cancer. *Am J Clin Nutr* 1997, 45, s.283 – 9

18. Holub, Z.: Nové trendy v managementu karcinomu endometria. Čes gynekol 1997, 62, s. 32 – 38
19. Holub, Z.: Problematika karcinomu endometria na XIV. Kongresu FIGO v Montrealu Gynekolog, 6 (3), 1994, s. 216
20. Holub, Z. Krause, J.: Hodnocení prognostických faktorů před operační léčbou karcinomu endometria. Česká Gynekol 60, 1995, s. 83 – 6
21. Hrachovec, P., Pilka, R., Dzvínčuk, P., et al. Rizikové a projektivní faktory karcinomu endometria. Gynekolog, 201, 10, 3, s. 120-122.
22. Jobo, T., Arai, T., Sato, R. Clinicopathologic relevance of asymptomatic endometria carcinoma. Acta Cytol., 2003, 47, p. 611-615.
23. Kadar, N., Homesley, H. P., Malfetano, J. H.: Positive peritoneal cytology is an adverse risk factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. Gynecol Oncol 1992, 46, s. 145 – 149
24. Kim, J. W., Kim, S. H., Kim, Y. T., Kim, D. K.: Clinicopathological and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. Yonsei Med J 2002, 45, s. 769 – 778
25. Kovář, P., Slonka, J., Šrubař, V.: Může hysteroskopující spolehlivě odhadnout malignitu? (Analýza 1200 hysteroskopických nálezů). Čes Gynek 2000, 65, s. 447-451
26. Koy Yamazawa., Hideo Matsui., Katsuyoshi Seki., Souei Sekiya. : A Case – Kontrol Study of Endometrial Cancer after Antipsychotoics Exposure in Premenopausal Women. Oncology 2003, 64, 116 – 123
27. Kudela, M. Využití hysteroskopie jako prognostického faktoru při strategii léčby endometrálního karcinomu . Gynekolog, 2001, 10, 5, s. 192-193
28. Kudela, M., Dzvínčuk, P., Ondrová, D., Lubušský, M., Michnová, L. Zlepšuje záchyt onemocnění v asymptomatickém období prognózu patientek s karcinomem endometria? Čes. Gynek. 72, 2007, č. 1, s. 23-26
29. Machado, F., Rodriguez, JR., Leon, JPH., et al. Tamoxifen and endometrial cancer: is screening necessary? A review of the literature., Eur. J. Gynecol. Oncol., 2005, 3, p. 257-260
30. Marchetti, M., Vasile, C., Chiarelli, S. Endometrial cancer : asymptomatic endometrial findings, Charekteristics of postmenopausal endometrial cancer . Eur. J. Gyneac. Oncol., XXVI., 5, 2005, p. 479-483
31. Morrow, C. P., Bundy, B. N., Kurman, R. J., Creasman, W. T., Heller, P., Homesley, H. D., Graham, J. E.: Relationship between surgical – pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991, 40, s. 55 – 65
32. Morrow, C.P., Fox, H.: Evaluation, diagnosis and treatment of corpus cancer. In Cancer in Women, Edited by Kavanagh, J. J., Singletary, S. E., Einhorn, N., DePetrillo, A. D., Blackwell Science 1998, s. 288 - 309
33. Motlík, K., Živný, J.: Patologie v ženském lékařství, Grada Publishing 2001, Praha, s. 135 – 146
34. Muensted, K., Grant, P., Woenckhaus, J., et al. Cancer of the endometrium : current aspects of diagnosis and treatment. World J. Surg. Oncol., 2004, 2, p. 24-27
35. Novotvary 1999 ČR – Cancer incidence 1999 in the Czech Republic. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2002, s. 48, 53, 77, 195
36. Okhawara S., Jobo, T., Sato, R., Kuramoto, H.: Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. Eur J Gynaecol Oncol 2000, 21, s. 573 – 577

37. Pilka,R.,Kudela,M., Dzvínčuk,P. Předoperační ultrazvukové zhodnocení myometrální invaze u pacientek s karcinomem endometria . Čes. Gynek. 2001, 66,5,s.355-358
38. Pluta, M., Rob, L., Robová, H., Kačírek J.: Zhoubné nádory děložního těla, Moderní Gynek Porod 2000, 9, s. 661 – 678
39. Prat, J.: Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Hum Pathol 2004, 35, s. 649 – 662
40. Randall, T. C., Kurman, R. J.: Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol 1977, 90, s. 434 – 440
41. Revard,F., Vosse,M., Scagnol,I., et al. Aggressive endometria carcinoma in a breast cancer patient treated with tamoxifen with normal transvagival sonography. Case report Eur.J .Gynekol.Oncol.,2002.p.516-519
42. Rob, L.: 5. vydání TNM klasifikace – zhoubné nádory gynekologické. Čes Gynek 1999, 64, s. 46 – 54
43. Roberts, J. A., Brunetto, V. L., Key, H. M., Zaino, R., Spirtos, N., Bloss, J. D., Pearlman, A., Maiman, M.A., Bell, J. G.: A phase III randomized study of surgery vs surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma (GOG No.99). Gynecol Oncol 1998, 68, s. 135
44. Robetson ,G. Screenong for endometrial cancer .Am.Med.J.2003,178, p.757-659
45. Rose, P. G., Sommers, R. M., Reale, F. R., Hunter, R. E., Fournier, L., Nelson, B. E.: Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1994, 84, s. 12 - 16
46. Schink, J. C., Lurain, J. R., Wallemark, C. B., Chmiel, J. S.: Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. Obstet Gynecol 1987, 70, s. 216 – 219
47. Sherman, ME. Theories of endometrial cancerogenesis: a multidisciplinary approach. Mod. Pathol., 200,13,p. 295-301
48. Sherman, M. E., Bur, M. E., Kurman, R. J.: p53 in endometrial cancer and its putative precursors: Evidence for diverse pathways of tumorigenesis. Hum Pathol 26, 1995, s. 1268 – 1274
49. Silverberg, S.G.: Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. Mod Pathol 2000, 13, 309 – 327
50. Spencer, C. P., Whitehead, M. I.: Endometrial assessment re-visited. Br J Obstet Gynaecol 1999, s. 623 – 632
51. Stovall, T. G., Solomon, S.K., Ling, F.W.: Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstet Gynecol 1989, 73, s. 405 – 9
52. Turner, D. A., Gershenson, D. M., Atkinson, N., Sneige, N., Wharton, A. T.: The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. Obstet Gynecol 74, 1989, s. 775 – 780
53. Uziely, B., Lewin, A., Brufman, G., Dorembus, D., Mor-Yosef, S.: The effect of tamoxifen on the endometrium. Breast Cancer Res Treat 1993, 26, s. 101 – 105
54. Valle, R.F.: Hysteroscopic evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. Surg Gynecol Obstet 1981, 153,s. 521 – 526
55. Watson ,P., Vasen,HF., Jedlin,JP., et al. The risk of endometrial cancinoma in hereditary non polyposis colorectal cancer . Am. J. Med., 1994, 96,p. 516-519
56. Weir, H. K., Sloan, M., Kreiger, N.: The relationship between cigarette smoking and the risk of endometrial neoplasms. Inj J Epidemiol 1994, 23, s. 261 – 266

57. Westhoff, C., Heller, D., Drosinos S., Tancer, L.: Risk factors for hyperplasia-associated versus atrophy-associated endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 182, 2000, s. 506 – 508
58. Wolfson, A. H., Sightler, S. E., Markoe, A. M., Schwade, J. G., Averette, H. E., Ganjei, P., Hilsenbeck, S. G.: The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992, 45, p.142-6.
59. World Cancer Reserch Fund : American Institute for Cancer Reserch: *FOOD ,Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global perspective* , Washington , DC , 1997
60. Yokoyama Y., Maruyama, H., Sato, S., Saito, Y.: Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 1997, 64, s. 411 – 417
61. Zaino, R. J., Kurman, R. J., Herbold, D., Gliedman, J., Bundy, B. N., Voet, R., Advani, H.: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991, 68,s. 2293 - 2302